



Lettre de Veille Scientifique

du 01/05/2021

Numéro 82

L'Académie, une expertise scientifique au service de la santé publique

Santé publique - Médicaments - Produits de santé - Biologie - Santé et Environnement

Toute l'activité de l'Académie nationale de Pharmacie est accessible sur www.acadpharm.org

Actualité

DES NANOPARTICULES DE DEXAMÉTHASONE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERINFLAMMATION LIÉE À L'INFECTION DE LA COVID-19

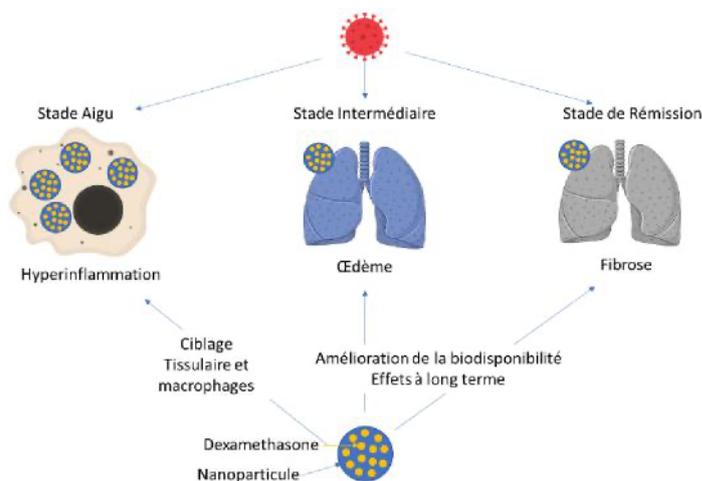


Schéma de Elias Fattal

La dexaméthasone est le premier médicament à montrer une efficacité élevée chez les patients infectés par la COVID-19 (RECOVERY). Le commentaire publié récemment dans le journal *Nature Nanotechnology* (<https://doi.org/10.1038/s41565-020-0752-z>) suggère une plus grande efficacité de la dexaméthasone administrée sous forme nanoparticulaire pour le traitement des effets inflammatoires liés à l'infection. Cette proposition est basée sur la notion selon laquelle les nanoparticules s'accumulent massivement dans les macrophages à la suite d'une administration intraveineuse ou par inhalation. L'infection par le coronavirus SARS-CoV-2 provoque plusieurs symptômes aigus et potentiellement mortels, notamment une hyperinflammation, la formation d'œdèmes et le développement d'une fibrose dans lesquels les nanoparticules de dexaméthasone seraient efficaces.

1) Les nanomédicaments contribuent à cibler les cellules phagocytaires qui déclenchent et propagent l'inflammation dans les poumons, dans le sang et dans les tissus myéloïdes et lymphoïdes. Elles contribueraient à mieux contrôler le syndrome d'activation macrophagique

et l'hyperinflammation, impliqués dans les décès liés à la COVID-19. Les patients sous ventilation ou sous oxygénothérapie devraient récupérer plus rapidement et plus efficacement que lors d'un traitement avec la dexaméthasone « libre ».

(2) La dexaméthasone est un agent anti-œdème très actif. Ces propriétés contribuent à son mécanisme d'action dans plusieurs maladies, y compris dans les troubles notamment ceux liés à l'infection par le coronavirus SARS-CoV-2. Les nanoparticules de dexaméthasone pourraient potentialiser cet effet, par une augmentation de la biodisponibilité et le prolongement de son activité au sein de cellules immunitaires hyperactivées. Les nanoparticules, par des mécanismes de libération contrôlée, peuvent maintenir l'activité anti-inflammatoire et anti-œdème dans les jours et les semaines suivant la sortie des patients de l'hôpital.

(0) La dexaméthasone est un agent antifibrotique très puissant dont les effets sont potentialisés sous formulation nanoparticulaire et permettent la prévention de la fibrose. La fibrose pulmonaire constitue une complication à long terme de l'infection par le coronavirus SARS-CoV-2 (en particulier chez les patients qui ont été ventilés pendant de longues périodes), les nanoparticules de dexaméthasone inhalées ou injectées par voie intraveineuse pourraient répondre à une urgence médicale importante.

Un autre avantage de ce type de traitement est constitué par le coût très faible d'une telle innovation thérapeutique.

En savoir plus ?

Lammers, T., Sofias, A.M., van der Meel, R. et al. Dexamethasone nanomedicines for COVID-19. Nature Nanotechnology 15, 622–624 (2020).

Rédacteur/Contact : Elias FATTAL (Elias.FATTAL@universite-paris-saclay.fr)

INDISPONIBILITE DES MEDICAMENTS



de <https://www.afis.org/Penurie-de-medicaments-et-rupture-d-approvisionnement>

L'article paru dans la revue de l'AFIS Sciences et pseudoscience n° 334 (publication en ligne le 6 janvier 2021) et signé par deux Membres de notre Académie fait le point sur ce sujet. Il montre tout d'abord que la pandémie COVID-19 a été le révélateur d'une situation bien connue des experts : la dépendance de l'Europe vis-à-vis des pays d'Asie, comme la Chine et l'Inde, pour la fabrication des matières premières, mais aussi de certains produits finis. Cette situation de dépendance qui s'est aggravée au fil des années a été associée à la baisse des marges commerciales de nombreux produits devenus génériques, mais aussi aux contraintes environnementales moins marquées dans ces pays. D'autres facteurs ont contribué à cette pénurie que l'on constate surtout sur les médicaments anciens indispensables : la complexité de la chaîne d'approvisionnement, les exportations parallèles, les pratiques d'appels d'offres hospitalières, les problèmes réglementaires et l'absence d'harmonisation des dosages, notices, et étiquetages entre pays de l'Union européenne, etc.

L'indisponibilité des médicaments reste malheureusement un sujet d'actualité comme le souligne l'Académie nationale de Pharmacie depuis plus de 10 ans. Depuis la parution en juin 2018 du rapport de notre Académie sur ce point, de nombreuses voix se sont exprimées, tant du côté des parlementaires français et européens que des pouvoirs publics.

Les recommandations de notre Académie sont mises en valeur dans cet article, mais plus spécialement la nécessité d'avoir, en France et en Europe, une véritable politique du médicament, d'une part, et d'avoir une coordination au plus haut niveau de l'État, d'autre part, afin de pouvoir prendre en compte les multiples facteurs qui sont à la source de cette situation qui pénalise la santé des patients et gêne considérablement au quotidien le travail des pharmaciens, tant hospitaliers que pharmaciens d'officine, et des professionnels de santé, en général.

En savoir plus ?

<https://www.afis.org/Penurie-de-medicaments-et-rupture-d-apvisionnement>

Rédacteur/Contact : Bruno BONNEMAIN (bruno.bonnemain@wanadoo.fr)

Coups de cœur

AÉROSOLS DE CIGARETTE ELECTRONIQUE ET CERVEAU : CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET MODIFICATIONS NEURO-INFLAMMATOIRES APRES UNE EXPOSITION PRENATALE CHEZ LA SOURIS



de <https://unsplash.com/s/photos/e-cigarette>

La cigarette électronique est parfois perçue comme une alternative sûre, y compris chez la femme enceinte, alors que son risque toxicologique reste mal connu et que le fœtus en développement est particulièrement vulnérable. Cette étude animale publiée récemment dans le journal *Environmental Health Perspectives* (<https://doi.org/10.1289/EHP6067>) apporte des preuves de l'impact négatif de la cigarette électronique sur le développement neurologique du fœtus. Des souris gestantes ont été exposées 3 heures par jour pendant toute la gestation à un aérosol constitué d'un mélange de solvants (propylène glycol et glycérol), avec ou sans nicotine. Des tests neurocomportementaux et des mesures de cytokines cérébrales ont été réalisés dans la progéniture à partir de l'âge de 8 semaines, correspondant à l'âge adulte chez la souris. Les résultats montrent que l'exposition à la nicotine pendant la période fœtale est associée à des troubles comportementaux persistants, de type hyperactivité et que l'exposition aux solvants seuls, sans nicotine, a aussi un impact négatif sur la mémoire et les processus d'apprentissage. Ces troubles sont associés à une neuro-inflammation notamment caractérisée par une augmentation de la cytokine pro-inflammatoire IL-6 dans le cervelet de la progéniture. Au final, ces résultats permettent d'alerter sur la dangerosité pour le fœtus de la nicotine, mais aussi des solvants associés constituant l'aérosol d'une cigarette électronique.

En savoir plus ?

Church JS, Chace-Donahue F, Blum JL, Ratner JR, Zelikoff JT, Schwartzer JJ. Neuroinflammatory and Behavioral Outcomes Measured in Adult Offspring of Mice Exposed Prenatally to E-Cigarette Aerosols. *Environ Health Perspect.* 2020, 128 (4) : 47006-1 – 47006-15. doi: 10.1289/EHP6067.

Rédacteur/Contact : Nicolas VENISSE (Nicolas.VENISSE@chu-poitiers.fr)

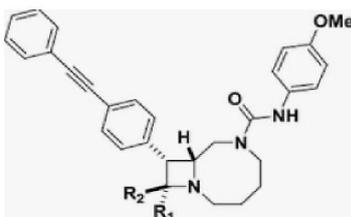
AZETIDINES BICYCLIQUES POUR LE TRAITEMENT DES CRYPTOSPORIDIOSES

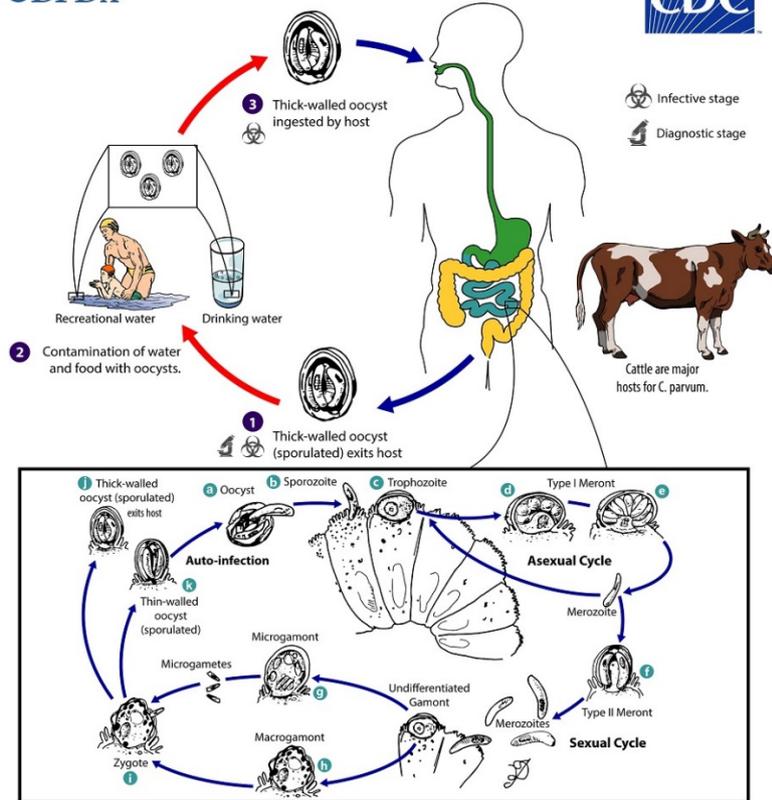
La cryptosporidiose est une protozoose due à une coccidie de petite taille, *Cryptosporidium spp*, qui se développe dans les cellules épithéliales de l'intestin de l'homme et d'une grande variété d'animaux. Elle touche tous les âges de la population. Cette parasitose est cosmopolite et est observée sous forme sporadique ou épidémique (réservoir d'eau de consommation, piscines, animaux infectés...)

Chez l'immunocompétent, l'infection est asymptomatique ou se traduit par une gastroentérite banale, tandis qu'elle donne des diarrhées fébriles sévères parfois cholériques chez l'immunodéprimé, pouvant nécessiter plusieurs mois de nutrition par perfusion. Aucun traitement curatif n'est totalement efficace. Certains médicaments ont une activité partielle comme la paramomycine, la nitazoxanide et surtout la rifaximine.

Criblant une chimiothèque de 59 composés possédant une activité antimicrobienne, les auteurs de cette étude ont identifié des azetidines bicycliques (actuellement développés contre le paludisme) comme de puissants inhibiteurs de croissance de diverses espèces et diverses souches de *Cryptosporidium*, *in vitro*. Ils ont démontré leur efficacité en administrant une dose journalière de ces composés à des souris, deux semaines après l'infection.

De tels composés agissent en inhibant une phénylalanine synthase.





de <https://www.cdc.gov/dpdx/cryptosporidiosis/>

En savoir plus ?

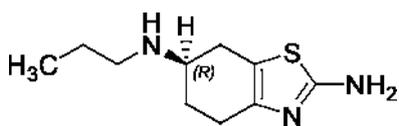
Crunkhorn S. Bicyclic azetidines treat cryptosporidiosis Nature Reviews Drug Discovery 2020; 19, 838. doi: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00193-y>

Inayak, S. et al. Bicyclic azetidines kill the diarrheal pathogen Cryptosporidium in mice by inhibiting parasite phenylalanyl-tRNA synthetase. Sci. Transl Med. 2020; 12, DOI : [10.1126/scitranslmed.aba8412](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aba8412)

Rédacteur/Contact : Claude MONNERET (c.monneret@orange.fr)

LE DEXPRAMIPEXOLE POUR LE TRAITEMENT DE L'ASTHME ÉOSINOPHILIQUE ?

Le dexpropamipexole est un dérivé synthétique de type aminobenzothiazole, dont le nom chimique est la (6R)-N6-propyl-4,5,6,7-tétrahydro-1,3-benzothiazole-2,6-diamine.



C'est un candidat médicament développé par la société Knopp Biosciences (knoppbio.com), située à Pittsburgh (Pennsylvanie, États-Unis), préalablement envisagé comme un potentiel traitement de la sclérose latérale amyotrophique

(ALS ou maladie de Charcot), puis abandonné dans cette voie, après un essai clinique de phase III. Néanmoins, au cours de ces études dans l'ALS, les biologistes ont découvert que le dexpropamipexole provoquait une déplétion significative et ciblée des éosinophiles dans le sang des patients ALS [1].

Les granulocytes éosinophiles sont des leucocytes qui protègent des infections parasitaires, mais, lorsqu'ils sont présents en nombres importants, ils provoquent des dommages dans les organes et les tissus (gastroentérite éosinophilique, dermatite atopique, syndromes hyperéosinophiliques...). Il a été observé qu'environ 50 % des patients asthmatiques ont des taux élevés d'éosinophiles circulants. Ils ont un asthme sévère et des crises plus fréquentes.

Dans les cinq dernières années, des anticorps monoclonaux ciblant l'interleukine-5 ou son récepteur [2] ont été mis sur le marché pour le traitement de l'asthme sévère éosinophilique (mépilizumab, benralizumab, reslizumab), afin de diminuer le nombre d'exacerbations de l'asthme.

Ces progrès ont encouragé les chercheurs de Knopp Biosciences à repositionner le dexamipexole dans les maladies associées à la surproduction d'éosinophiles. Les études de phase II ont confirmé l'intérêt du dexamipexole dans le traitement, par voie orale, des syndromes hyperéosinophiliques [3].

Le dexamipexole inhibe la maturation des éosinophiles dans la moelle osseuse, mais n'a pas d'effet sur les éosinophiles matures. Il faut donc environ un mois de traitement avant d'observer une diminution drastique des éosinophiles circulants. Les études de phase III se poursuivent avec beaucoup d'espoir.

En savoir plus ?

[1] Dworztky SI, Hebrank GT, Archibald DG, Reynolds IJ, Farwel W, Bozik ME. The targeted eosinophil-lowering effects of dexamipexole in clinical studies. *Blood Cell Mol Dis* 2017; 63: 62–65. Doi: 10.1016/j.bcmd.2017.01.008

[2] Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, Heffler E. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol.* 2019; 10:1514. doi: 10.3389/fphys.2019.01514

[3] Sandhya RP, Bozik ME, Brown T, Makiya M, Prussin C, et al. Dexamipexole as an oral steroid-sparing agent in hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2018; 132 (5): 501–509. doi.org/10.1182/blood-2018-02-835330

Rédacteur/Contact : Alain GOUYETTE (alain.gouyette@gmail.com)

Mise au point

LE POLYNUCLÉAIRE BASOPHILE DANS LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE : UN TÉMOIN PAS SI INNOCENT ?

Rôle potentiel des médiateurs des basophiles dans la physiopathologie de la LMC

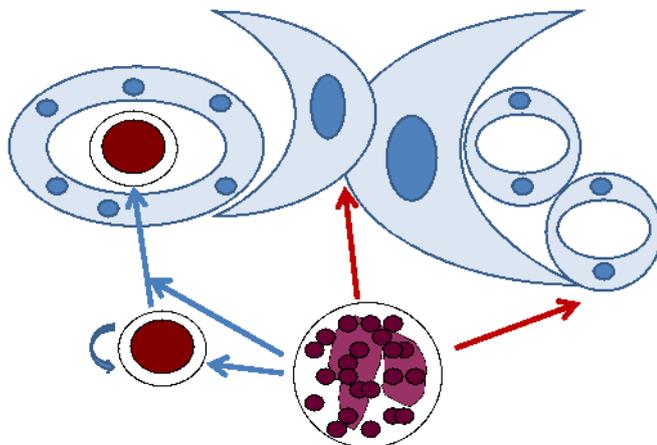


Schéma de Michel Arock

Les polynucléaires basophiles sont les leucocytes circulants les plus rares, représentant environ 0,01 à 0,3 % des leucocytes sanguins, soit moins de 0,1 Giga/L de sang. L'(hyper)basophilie est définie comme l'augmentation du nombre de polynucléaires basophiles circulants au-delà de ces valeurs normales. On parle de basophilie si le nombre de basophiles sanguins est supérieur

à 0,1 Giga/L de sang et d'hyperbasophilie s'il est supérieur à 1,0 Giga/L. Les causes les plus courantes de basophilie, généralement modérée, sont réactionnelles [1]. Néanmoins, une élévation parfois très importante des basophiles peut se retrouver dans certaines hémopathies malignes et en particulier au cours de la leucémie myéloïde chronique (LMC). En effet, à côté de l'amplification massive de la lignée granulocytaire neutrophile à tous les stades, la basophilie est l'anomalie sanguine la plus courante retrouvée dans la LMC [2]. Le pourcentage de basophiles sanguins est un facteur d'évolution important de la LMC, inclus dans plusieurs scores pronostiques [3]. Par ailleurs, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Réseau européen des leucémies (*European Leukemia Net* ou ELN) ont défini un pourcentage de basophiles supérieur à 20 % des leucocytes comme critère de phase accélérée de la LMC [4]. Néanmoins, les basophiles ont longtemps été considérés uniquement comme de simples témoins de la progression de la maladie.

Or, ce n'est plus vrai aujourd'hui, car des travaux récents tendent à montrer que le basophile est un véritable acteur de la progression de la LMC. En effet, au cours de cette leucémie, le basophile produit différents médiateurs angiogéniques pouvant agir sur la niche hématopoïétique, les cellules souches leucémiques (CSL) qui s'y logent, ou sur les interactions entre ces deux éléments. Ainsi, le facteur de croissance des hépatocytes (*hepatocyte growth factor* ou HGF), produit en grande quantité par les basophiles de la LMC, favorise la migration et la croissance des cellules endothéliales de la niche *via* un récepteur spécifique [5]. En outre, l'augmentation des concentrations circulantes d'HGF est corrélée avec le pronostic de la LMC [5]. De plus, les basophiles sont également connus pour synthétiser et sécréter d'autres molécules à activité angiogénique, favorisant ainsi la prolifération des cellules endothéliales de la niche, comme le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor* ou VEGF), la tryptase et l'histamine [6-8]. Enfin, les basophiles des patients atteints de LMC expriment la dipeptidyl-peptidase IV (DPPIV) ou CD26, une enzyme de surface dégradant la chimiokine SDF-1, favorisant ainsi la dispersion des CSL dans tous les tissus [9].

Toutes ces données suggèrent un rôle actif des basophiles (et de leurs produits) dans la progression de la LMC [10]. De simples témoins innocents, ces cellules passeraient donc à un statut d'actrices de la physiopathologie de la maladie.

En savoir plus ?

1. Ferial J, Depasse F, Geneviève F. How I investigate basophilia in daily practice. *International journal of laboratory hematology*. 2020; 42(3): 237-45. Epub 2019/12/17.
2. Valent P, Sotlar K, Blatt K, Hartmann K, Reiter A, Sadovnik I, et al. Proposed diagnostic criteria and classification of basophilic leukemias and related disorders. *Leukemia*. 2017; 31(4):788-97. Epub 2017/01/17.
3. Aijaz J, Junaid N, Asif Naveed M, Maab R. Risk Stratification of Chronic Myeloid Leukemia According to Different Prognostic Scores. *Cureus*. 2020; 12(3): e7342. Epub 2020/04/22.
4. Hoffmann VS, Baccarani M, Lindoerfer D, Castagnetti F, Turkina A, Zaritsky A, et al. The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2013; 27(10):2016-22. Epub 2013/06/12.
5. Cerny-Reiterer S, Ghanim V, Hoermann G, Aichberger KJ, Herrmann H, Muellauer L, et al. Identification of basophils as a major source of hepatocyte growth factor in chronic myeloid leukemia: a novel mechanism of BCR-ABL1-independent disease progression. *Neoplasia*. 2012; 14(7):572-84. Epub 2012/08/21.
6. Ghosh AK. Regulation by prostaglandin E2 and histamine of angiogenesis in inflammatory granulation tissue. *Yakugaku Zasshi*. 2003; 123(5): Epub 2003/05/30.
7. Chen H, Shen YF, Gong F, Yang GH, Jiang YQ, Zhang R. Expression of VEGF and its effect on cell proliferation in patients with chronic myeloid leukemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(19):3569-73. Epub 2015/10/28.
8. Khafateh Y, Aqil B. Tryptase Positivity in Chronic Myeloid Leukemia With Marked Basophilia. *Cureus*. 2020;12(8):e9577. Epub 2020/09/12.
9. Herrmann H, Sadovnik I, Cerny-Reiterer S, Rulicke T, Stefanzi G, Willmann M, et al. Dipeptidylpeptidase IV (CD26) defines leukemic stem cells (LSC) in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2014; 123(25):3951-62. Epub 2014/04/30.
10. Valent P, Horny HP, Arock M. The underestimated role of basophils in Ph(+) chronic myeloid leukaemia. *European journal of clinical investigation*. 2018; 48(10):e13000. Epub 2018/07/19.

QUELLES FORMES GALENIQUES ORALES SOLIDES POUR LES PATIENTS ÂGÉS ?



de <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010032>

Les patients les plus âgés affectés de maladies chroniques et de comorbidités sont soumis à de nombreuses médications, leur imposant des administrations répétées de formes orales solides. Or, les difficultés qu'éprouvent ces patients, souvent atteints de dysphagie, à avaler ces médicaments sont parmi les principales causes de mauvaise observance des traitements. Or, de 65 à 70 % des médicaments destinés à la voie orale sont sous-présentés en comprimés ou en capsules. Une large revue des différents procédés destinés à améliorer l'observance est présentée dans cet article. Plusieurs systèmes d'administration peuvent être utilisés, sans modifier la forme galénique : un volume réduit d'eau utilisant un flacon dont le patient aspire le contenu, entraînant le transit des comprimés ou des capsules, permet d'améliorer les conditions de déglutition, mais cette technique nécessite un entraînement auquel certains patients semblent incapables de se soumettre. Des adjuvants comme des gelées, grâce à leurs propriétés rhéologiques, forment un bolus en y incorporant la forme solide rendant les mélanges plus facilement absorbables. Un aérosol parfumé, pulvérisé dans la bouche provoque sur les muqueuses buccales la formation d'un film favorisant le glissement des produits médicamenteux (*Pill-Glide*[®]). Le passage de la forme solide dans un anneau rempli d'un mélange visqueux aromatisé (*MedCoat*[®]) ou l'utilisation d'un flacon rempli de mélange formant un enrobage extemporané a également donné de bons résultats. Les caractéristiques des formes solides sont des facteurs importants influençant leur plus ou moins grande aptitude à être dégluties : la couleur qui est associée au goût et la flaveur chez les patients âgés. La dimension : alors que la tendance à réduire le nombre de prises conduit à la formulation de gros comprimés ou de grosses capsules, cela apparaît comme un obstacle à la déglutition chez de nombreux patients, nécessitant un pénible effort musculaire œsophagien et conduisant à un ralentissement du transit. La forme : des comprimés plats sont susceptibles d'adhérer plus à la muqueuse œsophagienne que des comprimés convexes. Le goût et l'odeur sont parmi les principales causes d'observance, l'usage d'agents masquants est largement répandu au cours de la granulation ou dans la composition des films d'enrobage. La densité : les comprimés de densité élevée migrent plus rapidement chez le patient en position debout, alors que les capsules, de densité moins élevée montrent le même profil chez les patients couchés, et les plus denses ont tendance à plus coller dans l'œsophage. L'état de surface : les formes enrobées sont plus facilement dégluties. Un très large éventail dans le choix des polymères d'enrobage est présenté. Le développement de formes adaptées aux patients dysphagiques fait l'objet de nouvelles recommandations de l'Agence européenne des Médicaments. Le développement de comprimés à délitement oral, se désintégrant en quelques secondes au contact de la salive, est une avancée majeure. La réduction des volumes avec les mini-comprimés, les systèmes multiparticulaires, et aussi les formes mâchables, les films buccaux apportent également des solutions plus acceptables. En conclusion, pour la prise en considération des difficultés à avaler chez les patients âgés, souvent dysphagiques, qui peut être assurée par des systèmes d'administration que le patient ou son entourage doit manipuler, mais qui est soumis à un apprentissage pas toujours facile, c'est l'amélioration des formes galéniques, réduisant les dimensions, optimisant les enrobages, et les conditions de désagréation, qui semble constituer les progrès les plus notables.

En savoir plus ?

N. Drumond, S. Stegemann. Better Medicines for Older Patients : Consideration between Patient Characteristics and solid Oral Dosage Form Designs to Improve Swallowing Experience. *Pharmaceutics* 2021, 13, 32. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010032>

Rédacteur/Contact : Jean-Claude CHAUMEIL (jcchaumeil@gmail.com)

Jeune Pousse

MODERNA THERAPEUTICS

Moderna Therapeutics est une société de biotechnologies américaine, fondée en 2010 et basée à Cambridge dans l'état du Massachusetts, qui vise à développer des « thérapies protéiniques » fondées sur la technologie dite de l'ARN messenger.

Après le vaccin Pfizer, celui de l'américain Moderna a reçu le feu vert de la Haute Autorité de Santé vendredi 8 janvier, après l'accord donné par l'Agence européenne des Médicaments (EMA) le 6 janvier 2021. Ces deux vaccins ont prouvé leur efficacité contre des formes graves de la maladie d'où leurs indications chez les personnes les plus âgées en priorité. Néanmoins, les autorités de régulation s'interrogent sur la survenue de paralysies faciales de Bell (paralysie de l'ensemble des muscles du visage, typiquement unilatérale, isolée et de survenue brutale) sans qu'un lien avec le vaccin puisse leur être imputé à ce stade.

Stéphane Bancel, son PDG, a accordé une longue interview en exclusivité à L'Express, au sein de laquelle il tire à boulets rouges sur Bruxelles, sa politique d'achat, sa préférence européenne, ses lenteurs administratives et détaille les défis auxquels il est confronté.

Comme le rapporte Alain Mérieux [2] Stéphane Bancel peut être comparé à Elon Musk, ayant tout misé sur une technologie à laquelle personne ne croyait. Sorti de l'Ecole Centrale à 23 ans, en 1995, il a rejoint Bio Mérieux au Japon. Titulaire d'un MBA à la Harvard Business School, il est parti aux États-Unis rejoindre le groupe Eli Lilly. En 2006, il revient chez Mérieux où il va rester cinq ans avant de repartir aux États-Unis. En 2011, il rejoint le laboratoire Moderna récemment créé, et mise tout sur la technologie de l'ARN messenger. Selon lui, cette technologie n'en est qu'à ses débuts et l'on devrait soigner dans le futur, cancers et infarctus [3].

Moderna est spécialisée dans plusieurs domaines médicaux, dont les maladies infectieuses, l'immuno-oncologie, les maladies rares et auto-immunes et les maladies cardiovasculaires. Parmi les recherches actuelles menées par le laboratoire, on retrouve notamment un vaccin à ARNm contre le Zika actuellement en phase 2 et un vaccin à ARNm contre le cancer du pancréas en phase 1.

En savoir plus ?

1. <https://français.medscape.com/voirarticle/3606698>
2. Mérieux A. Stéphane Bancel. L'Observateur n° 2030/2031 du 23 décembre 2020
3. <https://business-cool.com/entreprendre/entrepreneurs-inspirants/stephane-bancel-moderna/>

Rédacteur/Contact : Claude MONNERET (c.monneret@orange.fr)

LE LABEL « PRIORITE NATIONALE DE RECHERCHE » CONTRE LA COVID-19

Un mécanisme de priorisation pour accélérer la recherche clinique sur la COVID-19 a été mis en place par le ministère des Solidarités et de la Santé.

La délivrance du label de « Priorité nationale de recherche » permettra de :

- bénéficier d'une communication spécifique par les ministères envers les chercheurs, investigateurs et promoteurs incitant à recruter prioritairement des patients dans ces études ;
- déclencher une procédure accélérée de l'évaluation du dossier d'autorisation réglementaire par les CPP et l'ANSM ;
- recommander auprès des financeurs d'étudier prioritairement une éventuelle demande de financement.

Pour la suite, consulter :

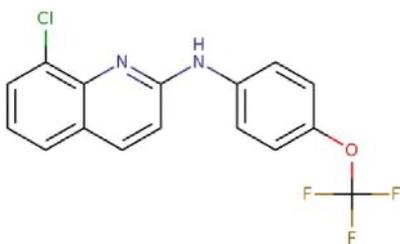
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/professionnels-de-sante/recherche-sur-la-covid-19/article/le-label-priorite-nationale-de-recherche>

1 ABIVAX et ABX464

L'essai clinique d'Abivax (voir Lettre n° 51) sur sa molécule ABX464 qui vise à prévenir l'inflammation pour les patients atteints du coronavirus vient d'être déclaré « priorité nationale de recherche » par le comité de pilotage des essais thérapeutiques du gouvernement français.

Abivax est une société de biotechnologie qui cible le système immunitaire pour éliminer des maladies virales et inflammatoires. Elle dispose de trois plateformes technologiques :

- une plateforme « antivirale » ;
- une plateforme « stimulation immunitaire » ;
- une plateforme « anticorps polyclonaux ».



Son produit le plus avancé, ABX464, est une nouvelle molécule prometteuse contre le VIH, administrée par voie orale, qui a le potentiel de devenir un élément clé de guérison fonctionnelle du VIH. Ce qui est nouveau, c'est que ce composé lors des essais cliniques et précliniques a démontré un triple effet, potentiellement bénéfique pour

traiter des patients à risque élevé et âgés atteints de la COVID-19, triple effet lié à un effet antiviral, anti-inflammatoire et de réparation.

Ce candidat médicament a donc été jugé prometteur dans la lutte contre la COVID-19 et classé comme prioritaire. Dans cette perspective, un essai de phase IIb/III est actuellement mené chez des patients à risque élevé atteints de la COVID-19 (*essai miR-AGE*).

L'ABX464 vient de recevoir un financement de Bpifrance de 36 millions d'euros pour mener cet essai clinique ainsi que pour l'augmentation de la production de la molécule.

Ce composé tel que décrit dans la revue *Drug Discovery Today*, conduirait à des effets anti-inflammatoires puissants liés à une régulation positive du microARN-124 (miR-124). Cette publication fait le point sur les multiples effets d'ABX464 qui freinent le processus

inflammatoire en régulant à la baisse les différentes cytokines et cellules responsables de l'inflammation, à savoir TNF-alpha, IL-6, MCP-1, IL-17 et Th17⁺.

Ce composé est développé par l'équipe du Professeur Jamal Tazi du CNRS de Montpellier, en collaboration avec le laboratoire de chimie de l'Institut Curie, à Orsay.

En savoir plus ?

Tazi J *et al.* Specific and selective induction of miR-124 in immune cells by the quinoline ABX464: a transformative therapy for inflammatory diseases *Drug Discovery Today*. 2020. DOI : [10.1016/j.drudis.2020.12.019](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.12.019)



2. **XENOTHERA** et les anticorps polyclonaux

L'essai Polycor mené par la jeune pousse nantaise et le CHU de Nantes qui a reçu le label évalue le XAV-19, un cocktail d'anticorps polyclonaux protecteurs similaires à la réponse humaine naturelle contre les infections à SARS-CoV-2. L'essai a obtenu l'autorisation de

l'ANSM concernant le démarrage de la phase IIb pour tester l'efficacité thérapeutique du candidat-médicament chez 400 patients dans plus de 40 centres hospitaliers en France.

XENOTHERA (voir Lettre n° 78) est membre du pôle Atlanpole Biothérapies. La firme a prouvé *in vitro* que ses anticorps ont des propriétés particulières qui évitent le phénomène d'ADE (*antibody-dependent enhancement*), qui est un problème rencontré fréquemment dans les infections virales comme la dengue ou le coronavirus.

Selon le site Biotech Info, en date du 12 novembre 2020, l'essai clinique poursuit sa route après la validation par le comité indépendant (DSMB) de la tolérance de la première dose de XAV-19 chez les 10 premiers patients.

En savoir plus ?

<https://biotechinfo.fr/article/xav-19-validation-de-la-premiere-dose-du-traitement-anti-covid-de-xenothera-et-poursuite-de-lessai-clinique-polycor/>



Rédacteur/Contact : Claude MONNERET
(c.monneret@orange.fr)

3. **INOTREM**

Du côté d'Inotrem, c'est l'étude de phase IIa du nangibotide, en cours chez les patients atteints de formes sévères de la COVID-19, qui a reçu le label de « priorité nationale de recherche ». Nangibotide est un peptide anti-TREM-1 ayant le potentiel de restaurer une réponse inflammatoire et des fonctions vasculaires appropriées et d'améliorer la survie post-choc septique. La voie TREM-1 est une voie de signalisation impliquée dans les processus d'inflammation surexprimée dans les formes sévères de la COVID-19.

L'étude ASTONISH de Phase IIb vise à démontrer l'efficacité du nangibotide et apporter les preuves de son activité clinique chez les patients atteints de choc septique.

INOTREM est une société biopharmaceutique française qui conçoit des immunothérapies pour le traitement des maladies inflammatoires. La société développe notamment un

nouveau concept d'immunomodulation (TREM) ciblant les boucles d'amplification de la réponse immunitaire innée, avec un focus initial sur le choc septique. Avec un taux de mortalité élevé, une incidence croissante et un manque de traitement spécifique mécaniquement ciblé, la septicémie sévère et le choc septique constituent un problème majeur de santé publique.

Fondée en 2013, la société fait partie du groupe Biovalley France et siège à la faculté de Médecine de Nancy. Elle a obtenu le soutien financier de Bpi France de 5,4 millions d'euros pour mener à bien ses essais cliniques. Son CIO est Jean-Jacques Garaud.

En savoir plus ?

<https://biotechinfo.fr/article/inotrem-obtient-lautorisation-des-autorites-francaises-belges-et-americaines-pour-lancer-une-etude-clinique-de-phase-ii-visant-a-evaluer-nangibotide-chez-les-malades-sous-ventilation-mecaniq/> <https://www.industriepharma.fr/covid-19-inotrem-se-lance-dans-la-course-aux-traitements,112499>

François B, Wittebole X, Ferrer R, Mira JP, Dugernier T, Gibot *et al.* Nangibotide in patients with septic shock: a Phase 2a randomized controlled clinical trial. *Intensive Care Med* 2020; 46(7): 1425–1437. DOI : [10.1007/s00134-020-06109-z](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06109-z)

Rédacteur/Contact : Claude MONNERET (c.monneret@orange.fr)