



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

VEILLE SCIENTIFIQUE

LETTRE n° 51

éditée sous l'égide de la *Commission Prospective Scientifique et Programmation*

Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique, ainsi que dans le domaine de l'environnement – santé. Elle cherche également à mettre en relief les start-ups ou « Biotechs » impliquées dans ces mêmes domaines.

Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.

SOMMAIRE

Mise au point

1. **Bientôt du nouveau dans les antifongiques ? (P)**

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **MYLOTARG® est de retour tandis que BESPONSA® arrive (C)**
3. **Salbutamol et maladie de Parkinson : une nouvelle piste thérapeutique (P)**
4. **Un modèle murin « humanisé » pour comprendre l'infection par le virus de l'hépatite B (F)**
5. **Le KAF156, ou muléfantrine, un médicament de nouvelle génération contre le paludisme (P)**
6. **L'accident vasculaire cérébral : une authentique inégalité homme-femme (C)**
7. **À la recherche de nouveaux analgésiques (C)**

Santé & Environnement

8. **« Effet cocktail » des perturbateurs endocriniens sur le testicule foetal humain**

« Biotechs » dans le domaine de la santé

9. **ABIVAX**

1. Bientôt du nouveau dans les antifongiques ?

De nombreux patients immunodéprimés (sida, cancer, greffes...) ou infectés par des souches de champignons résistants aux médicaments usuels (polyènes, flucytosine, azolés, échinocandines...) nécessitent la mise sur le marché d'antifongiques innovants, pour traiter efficacement mycoses, cryptococcoses, aspergilloses, candidoses et autres mucomycoses (ou zygomycoses)... Les mécanismes de résistance des diverses classes thérapeutiques sont assez bien connus. Aussi, il est important de découvrir d'autres cibles, au sein des agents pathogènes, qui ne sont pas présentes dans les cellules humaines afin de limiter les effets indésirables. Plusieurs pistes sont actuellement prometteuses (elles ne sont pas exhaustives) :

- les inhibiteurs des calcineurines qui, elles, sont liées à la voie de la protéine de choc thermique Hsp90 (avec un anticorps monoclonal, l'éfungumab) ;
- la voie de synthèse des sphingolipides et la voie RAS (avec des inhibiteurs de farnésylation et de prénylation) ;
- la voie du tréhalose, avec différentes enzymes liées à la glycolyse, avec des cibles potentielles telles la tréhalose-6-phosphate synthase (Tsp1) et la tréhalose-6-phosphate phosphatase (Tsp2) : les structures de Tsp1 et Tsp2 ont été résolues récemment par cristallographie, ce qui ouvre de nombreuses potentialités de criblages *in silico* et à partir de chimiothèques ;
- le cycle du glyoxalate, notamment avec la cible isocitrate lyase (*Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus*) : d'ores et déjà quelques chefs de file ont été identifiés : les mohangamides A et B ;
- d'autres cibles visant le mur cellulaire, comme la protéine kinase de type 1 dépendante du 3-phosphoinositide (Pdk1, pour *3-phosphoinositide-dependent protéine kinase 1*).

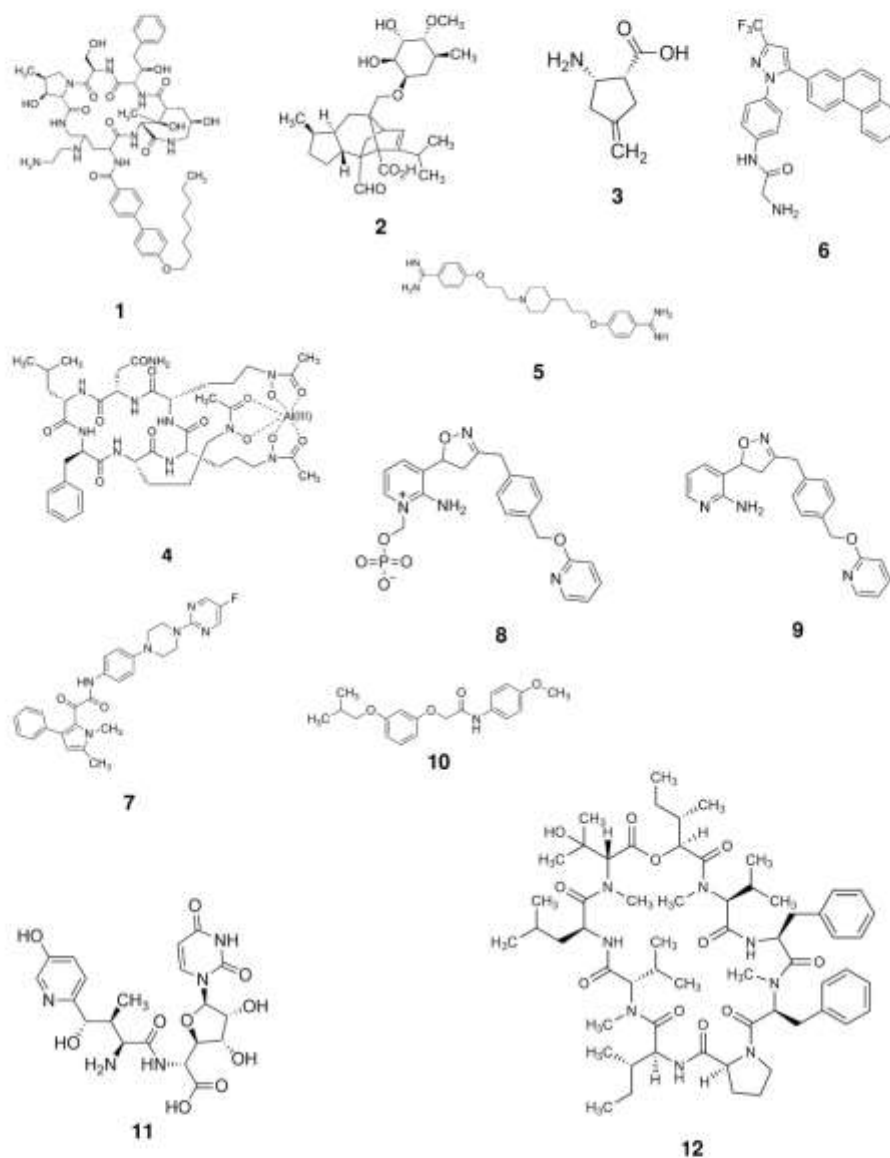
Dans ces approches diverses, l'industrie pharmaceutique est très active et de nombreuses molécules sont en développement. On peut citer :

- les **aminocandines** [1], les **sordarines** [2] (qui inhibent la synthèse protéique en stabilisant le complexe ribosome — facteur d'élongation de type 2 (Ef2, pour *elongation factor 2*) ;
- l'**icofungipen** [3], inhibiteur de la synthèse de l'isoleucyl-ARNt ;
- la molécule **ASP2397** [4], qui dérègle la machinerie biochimique intracellulaire du champignon dont la cible serait le sidérophore de type 1 (Sit1, pour *siderophore iron transporter 1*) ;
- le produit **T-2307** [5], dérivé de diamidines aromatiques, qui s'accumule dans le milieu intracellulaire via des transporteurs spécifiques de polyamines, qui agit ensuite par la modification du potentiel de la membrane mitochondriale (ayant une activité large et puissante contre les *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., et *Aspergillus* spp., dont les souches résistantes aux azolés) ;
- le composé **AR-12** [6], composé dérivé du célécoxib qui, repositionné, a montré une activité fongique contre *C. neoformans* et *C. albicans* et potentialise l'activité du fluconazole contre *C. neoformans* : il apparaît bloquer l'activité de l'acétyl-CoA synthétase de type 1 ;
- le composé **F901318** [7], membre de la nouvelle famille des orotomides : c'est un inhibiteur puissant de la dihydroorotate déhydrogénase d'*Aspergillus* spp. qui joue un rôle crucial dans la biosynthèse des pyrimidines fongiques ;
- la molécule **APX001** [8], prodrogue du composé **E1210** [9] (produit via une phosphatase alcaline), qui inhibe la synthèse du glycosyl phosphatidylinositol (GPI, pour *glycosyl phosphatidylinositol*). Un autre inhibiteur de GPI vient d'être découvert : il s'agit de la **gépinacine** [10] ;
- la **nikkomycine Z** [11], découverte dans les années 1970, qui est un inhibiteur compétitif de la chitine synthase : son activité est importante sur le mur cellulaire (la membrane externe) ;
- le composé MGCD290 (formule non publiée) est un inhibiteur de l'histone déacétylase de type 2 (Hos2, pour *histone deacetylase 2*) ;
- l'**auréobasidine A** [12] est un produit naturel qui inhibe l'inositol phosphorylcéramide synthase, qui joue un rôle pivotale dans la biosynthèse des sphingolipides fongiques. De nombreux analogues obtenus par synthèse chimique sont actuellement en développement, dans l'industrie pharmaceutique.

Alliée à ce renouveau dans la recherche de nouvelles cibles et la découverte de molécules innovantes, l'amélioration des antifongiques existants (polyènes : amphotéricine B et nystatine), par des modifications de

formulations (nanoparticules) ou par greffage de polysaccharides, laisse à penser que certaines résistances peuvent être combattues et que l'arsenal peut se moderniser et donner de l'espoir aux patients en impasse thérapeutique.

Source : Perfect JR. The antifungal pipeline: a reality check. Nat Rev Drug Discov 2017; 1–14. doi: 10.1038/nrd.2017.46



Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. MYLOTARG® est de retour tandis que BESPONSA® arrive.

La gemtuzumab ozogamicine (http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gemtuzumab_ozogamicine ; nom de spécialité : MYLOTARG®) a été le premier immunoconjugué mis sur le marché en 2010. Indiqué pour le traitement des

leucémies aiguës myéloïdes (LAM), il est constitué d'un anticorps monoclonal anti-CD33 (CD, pour cluster de différenciation), lié à un dérivé de la calichéamicine (famille des énediynes), l'ozogamicine (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Enediyne>). Il résultait d'une collaboration entre Celltech et Wyeth, pour tomber finalement dans l'escarcelle de Pfizer, après le rachat de Wyeth par ce dernier.

En 2010, à la demande de l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA), Pfizer retirait ce composé du marché pour des raisons d'une balance bénéfique — risque défavorable.

En 2017, nouveau coup de théâtre, la FDA donne son approbation à la réintroduction de la gemtuzumab ozogamicine, pour le traitement d'adultes atteints de LAM CD33-positives et la prise en charge d'adultes et d'enfants de plus de deux ans, souffrant de LAM en rechute, ou réfractaires à tout traitement. C'est la seule thérapie ciblant CD33, antigène qui est exprimé chez plus de 90 % des patients leucémiques. Du fait du cruel besoin de ce composé pour de tels patients, les cliniciens se sont investis pour réévaluer celui-ci en préconisant différentes doses et différents protocoles. Tous ces investigateurs bénévoles ont donc développé divers essais cliniques (ALFA-0701, AML-19 et MyloFrance-1.1) avec l'aide de Pfizer, pour recueillir plus d'informations sur l'efficacité et un meilleur contrôle de la toxicité de la gemtuzumab ozogamicine.

L'essai ALFA-0701 est un essai de phase III, multicentrique, randomisé et ouvert, portant sur 271 patients nouvellement diagnostiqués. L'étude AML-19 est un essai de phase III, multicentrique, randomisé et ouvert, comparant les effets de la gemtuzumab ozogamicine à différentes doses chez des patients âgés. L'essai MyloFrance-1 est un essai de phase II, simple bras, ouvert, impliquant 57 patients adultes. L'efficacité de la gemtuzumab ozogamicine a été établie sur la base de rémissions complètes et la durée de cette rémission. La médiane de survie sans rechute était de près de 12 mois.

Enfin, il faut noter la mise sur le marché, en 2017, par Pfizer, d'un nouvel immunoconjugué, l'inotuzumab ozogamicine (http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Inotuzumab_ozogamicine ; nom de spécialité : BESPONSA[®]), dont l'aglycone est la même molécule, mais dont l'anticorps est un anticorps monoclonal IgG4 kappa humanisé recombinant, dirigé contre le CD22. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B, chez l'adulte éligible à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, pour les patients en rechute, ou réfractaires, ou inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles autorisés, notamment le blinatumomab (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Blinatumomab>) et les inhibiteurs de tyrosine kinases.

Sources :

http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_receives_fda_approval_for_mylotarg_gemtuzumab_ozogamicin (1^{er} septembre 2017).

3. Salbutamol et maladie de Parkinson : une nouvelle piste thérapeutique.

On savait que l'excès de production d' α -synucléine pouvait être impliqué dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson et par une technique d'exploration génomique à haut débit basée sur l'étude de 1 126 molécules (médicaments, produits naturels, vitamines, suppléments alimentaires), des chercheurs de l'Université de Boston ont constaté que le récepteur β_2 -adrénergique était un puissant régulateur de l'expression du gène de l' α -synucléine et que les ligands de ce récepteur modulaient la transcription de ce gène au niveau de son promoteur en acétylant l'histone 3 de la lysine 27. Ces données fondamentales ont d'abord été vérifiées sur des modèles cellulaires, puis *in vivo* chez la souris. Inversement, il a aussi été démontré que les antagonistes du récepteur β_2 -adrénergique réduisaient bien l'expression du gène de l' α -synucléine.

Parallèlement à ces données fondamentales, les chercheurs ont constaté dans une étude rétrospective menée pendant 11 ans auprès de 4 millions de Norvégiens que les patients asthmatiques qui prenaient du salbutamol (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Salbutamol>), chef de file des agonistes β_2 -adrénergiques, diminuaient de 34 % le risque développer une maladie de Parkinson (Rapport des cotes [*odds ratio*] = 0,66 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,58 à 0,76).

Il s'agit donc là d'une nouvelle piste thérapeutique très intéressante dans cette maladie neurodégénérative, piste qui nécessitera néanmoins d'être vérifiée par un essai multicentrique, cette fois prospectif et contrôlé. Restera aussi à démontrer si c'est un effet qui concerne tous les agonistes β_2 -adrénergiques, ou si c'est un effet propre du salbutamol, dans la mesure où l'on dispose aujourd'hui d'agonistes de cette classe pharmacologique ayant moins d'effets secondaires que leur chef de file.

Source: Mittal S, Bjornevik K, Im DS, Flierl A, Dong X, Locascio JJ, et al. β_2 -Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science* 2017; 357(6354): 891–898. doi: 10.1126/science.aaf3934.

4. Un modèle murin « humanisé » pour comprendre l'infection par le virus de l'hépatite B

Une équipe de chercheurs du consortium ANRS vient de publier dans la revue *Gastroenterology* la mise au point d'un modèle de souris « doublement humanisées » permettant d'étudier les mécanismes d'interaction entre la réponse immunitaire et le foie, et de suivre la progression de la maladie (fibrose, cirrhose, hépatocarcinome) lors d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB). C'est une découverte majeure car, malgré l'existence d'un vaccin prophylactique très efficace et des traitements permettant de contrôler le virus (des médicaments qui doivent être pris à vie, car ils ne permettent pas d'éliminer le virus), la maladie ne cesse de progresser à l'échelle mondiale (plus de 250 millions de porteurs chroniques).

Pour modéliser les interactions entre hépatocytes et système immunitaire, les chercheurs ont construit deux types de modèles murins : des souris greffées avec des hépatocytes humains seuls (souris dites HUHEP) et des souris doublement humanisées HUHEP + le système immunitaire humain (souris dites HIS-HUHEP). On leur a injecté des quantités variables de VHB par voie intrapéritonéale et un certain nombre d'examens ont été pratiqués au décours de l'évolution de la maladie (cytométrie de flux des cellules mononucléaires du foie et de la rate, analyse immunohistochimique et taux d'ARNm du foie — par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (rt-PCR) —, taux plasmatiques de l'ADN des VHB, *etc.*).

Si le développement d'un cycle viral a pu être observé dans les deux modèles des souris, seules les souris doublement humanisées HIS-HUHEP ont développé un cycle viral complet et récapitulé une hépatite chronique assez semblable à celle de l'homme sur le plan histomorphologique, et ceci, à des taux 10 fois plus bas que ceux observés chez les souris HIS (qui elles, ne développaient pas, ou partiellement la maladie). Les lésions observées étaient corrélées à la charge virale et les souris ayant une virémie importante avaient des progéniteurs hépatiques infiltrés par le virus, suggérant un rôle dans le développement d'un hépatocarcinome propre à cette maladie. À l'inverse, la prise d'entécavir — un antiviral utilisé dans le traitement de l'infection par le VHB (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Entécavir>) — par les souris HIS-HUHEP infectées a permis de diminuer la quantité de virus ainsi que l'inflammation du foie.

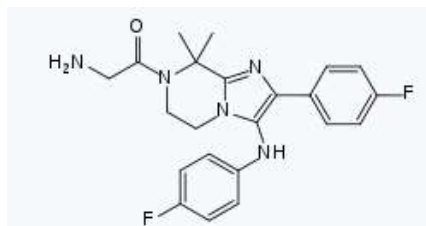
La mise au point de ce modèle murin ouvre clairement la voie à une meilleure compréhension de la réponse et du contrôle immunitaire développés contre le VHB, puis à l'expérimentation de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le but final d'éliminer le virus de l'organisme des personnes infectées.

Source : Dusséaux M, Masse-Ranson G, Darce S, Ahodantin J, Li Y, Fiquet O, et al. Viral load affects the immune response to HBV in mice with humanized immune system and liver. *Gastroenterology* 2017; Aug 26, pii : S0016-5085(17)36 067-5. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.034

5. Le KAF156, ou muléfantrine, un médicament de nouvelle génération contre le paludisme

Fin août 2017, Novartis annonçait dans un communiqué le lancement d'un essai clinique (phase IIb) contre le paludisme avec l'Association *Medicines for Malaria Venture*. Le candidat-médicament, connu sous le nom de KAF156, est un antipaludéen de nouvelle génération.

Ce candidat-médicament, issu de la classe thérapeutique des imidazolopipérazines, fait partie de la nouvelle génération capable de traiter les souches pharmacorésistantes du paludisme.



L'activité antimalarique des composés de la classe des imidazolopipérazines fut initialement découverte grâce à une série de tests phénotypiques à haut débit, développés par des biologistes de la « *Genomics Institute of the*

Novartis Research Foundation » et du « Scripps Research Institute ». La découverte de ce composé tête de file de cette classe a fait l'objet d'une publication en 2012 ¹.

Cette molécule a été identifiée comme active sur les stades érythrocytaires et hépatocytaires du parasite. Elle pourrait cibler la protéine « *Cyclic Amine Resistance Locus* » (*Pfcarl*) ², mais le mécanisme d'action reste encore inconnu. Des études suggèrent que *Pfcarl* jouerait un rôle dans le repliement des protéines du réticulum endoplasmique et serait nécessaire pour les stades hépatiques et érythrocytaires du parasite ³.

Un essai randomisé en double aveugle contre placebo a confirmé l'absence de toxicité, et la bonne tolérance de ce composé chez des adultes sains volontaires ⁴.

L'essai de phase II (*vide supra*) ⁵ a été développé en Thaïlande et au Vietnam chez des sujets atteints de paludisme lié à des souches résistantes de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium falciparum*. Une cohorte de patients reçut de multiples doses (400 mg une fois tous les trois jours), tandis qu'une autre cohorte reçut une seule dose de 800 mg. Parmi les 21 patients traités par une seule dose, après 28 jours, un était réinfecté et sept étaient l'objet d'infections récurrentes. La demi-vie du composé KAF156 a été estimée de l'ordre de 44 heures. Aucun effet secondaire sérieux n'a été observé lorsque le produit a été administré de façon répétée. En revanche, les effets secondaires ont été plus nombreux lorsque le traitement a été administré en monodose. De nouveaux essais cliniques vont être initiés en Afrique.

Sources :

1. Nagle A, Wu T, Kuhlen KL, Gagaring K, Borboa R, et al. Imidazolopiperazines: lead optimization of the second-generation antimalarial agents. *J Med Chem.* 2012; 55 (9): 4244–73.
2. Meister S, Plouffe DM, Kuhlen KL, Bonamy GM, Wu T, et al. Imaging of Plasmodium liver stages to drive next-generation antimalarial drug discovery. *Science* 2011; 334(6061): 1372–7.
3. <http://thesesups.ups-tlse.fr/2842/1/2015TOU30147.pdf> et références citées.
4. Leong FJ, Zhao R, Zeng S, Magnusson B, Diagona TT, Pertel P. A first-in-man human randomized, double-blind, placebo-controlled, single and multiple-ascending oral dose study of a novel imidazolopiperazine KAF156 to assess its safety, tolerability, and pharmacokinetics in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(11): 6437–43.
5. White NJ, Duong TT, Uthaisin C, Nosten F, Phyto AP, et al. Antimalarial Activity of KAF156 in Falciparum and Vivax Malaria. *N Engl J Med.* 2016; 375(12): 1152–60.

6. L'accident vasculaire cérébral : une authentique inégalité homme — femme

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la première cause de handicap physique acquis de l'adulte et représente désormais la première cause de mortalité chez la femme dans le monde. L'influence de certains facteurs de risque d'AVC, comme le diabète ou l'hypertension, est plus importante chez les femmes que chez les hommes et il a été montré que la fibrillation auriculaire (qui double le risque d'AVC par rapport aux hommes) ou la survenue d'une hypertension au cours de la grossesse affectait le risque d'AVC de nombreuses années après la grossesse. Pourtant, les femmes sont peu informées de ces risques, elles restent sous-représentées dans les essais cliniques, et les données disponibles concernant les spécificités des femmes sont très hétérogènes d'un pays à l'autre, voire manquantes. C'est dans ce contexte qu'une équipe française (Inserm U1171 « Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires », de Lille) a coordonné une revue des publications internationales. Elle est publiée ce mois-ci dans la revue *Nature Reviews Neurology* avec pour objectif de pointer les spécificités de l'AVC chez la femme pour dégager des priorités de recherche futures et sensibiliser les pouvoirs publics pour faire décroître ce fléau mondial.

Par ailleurs, les études internationales disponibles actuellement mettent en lumière des difficultés de prise en charge et de traitement de l'AVC chez la femme : les délais sont plus longs pour arriver à l'hôpital, le diagnostic moins vite posé que chez l'homme, ce qui entraîne un traitement moins approprié. Les raisons de cette situation ne sont pas totalement claires même si les auteurs précisent que les femmes, bien que connaissant davantage les symptômes d'un AVC que les hommes, seraient moins promptes à appeler l'ambulance pour elles-mêmes... Des facteurs socioculturels pourraient donc être en jeu. C'est pourquoi les auteurs estiment qu'un meilleur contrôle des facteurs de risques spécifiques chez les femmes, et des recommandations internationales spécifiques sont nécessaires pour réduire l'incidence de l'AVC féminin. Des campagnes, telle « Je suis une femme » lancée par la *World Stroke Organization*, pourraient compléter ces dispositifs en soulignant le fait que les femmes sont souvent les premières au sein de la famille à prendre soin de la victime d'un AVC.

Les essais cliniques devraient aussi être conçus en prenant en compte la population des femmes, de manière à disposer de données plus complètes concernant les traitements et prises en charge efficaces.

Source: Cordonnier C, Sprigg N, Sandset EC, Paylovic A, Sunnerhagen KS, Christensen H, et al. Stroke in women from evidence to inequalities. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(9): 521–532. doi:10.1038/nrneurol.2017.95. Epub 2017 Jul 21.

7. À la recherche de nouveaux analgésiques

Le développement de nouveaux analgésiques est une obligation pour faire face aux multiples états de douleurs chroniques et autres neuropathies. S'y ajoute la trop grande part prise, aux moins aux États-Unis, par les opioïdes actuels avec la survenue massive de dépendance et de mortalité par surdosage.

Suivant un schéma classique, la revue *Drug Discovery* fournit de précieuses et concises informations présentées dans des « *box* », illustrations et tables. Ces dernières énumèrent près de cinquante molécules en cours d'essais précliniques et cliniques.

Côté opioïdes, l'objectif est de cibler l'effet analgésique en évitant les effets délétères classiques tels que dépression respiratoire et constipation, ainsi que psychiques avec risque d'addiction. D'où la recherche :

- de ligands sélectifs des récepteurs spinaux κ ou δ , dont les capacités analgésiques sont toutefois limitées et laissent subsister le problème majeur des douleurs centrales ;
- de molécules complexes associant des ligands capables d'agir sur des hétéromères de récepteurs à 7 segments transmembranaires, avec diverses combinaisons : agoniste μ — antagoniste δ , agoniste μ — antagoniste CB1, agoniste μ — antagoniste mGluR5, selon une pharmacologie certes très novatrice, mais qui n'a pas encore dépassé le stade préclinique.

Autres pistes ciblant des récepteurs à 7 segments transmembranaires :

- un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine II (AT₂R) qui s'est révélé efficace, en essai clinique, contre des douleurs neuropathiques, notamment celles consécutives à un herpès ;
- par contre, la voie de l'inhibition des récepteurs aux chimiokines en reste au stade préclinique.

À l'exception de la cycloxygénase, l'efficacité d'inhibiteurs de diverses autres voies enzymatiques n'a pas été retrouvée lors des essais cliniques.

Ceux qui, l'an passé, avaient assisté à la séance de l'Académie nationale de Pharmacie dédiée à Jean-Marie Besson se souviennent de la fougue déployée par Michel Lazdunski pour prôner la place d'analgésiques agissant sur des canaux ioniques. Parmi les cibles mentionnées dans cette revue, ce sont principalement les canaux :

- sodiques NAV1.7, avec des inhibiteurs de la famille des sulfonamides, en phases I ou II ;
- les canaux TRPV1 avec un regain d'intérêt pour un blocage sélectif de la fonction nociceptive, sans altérer les capacités de régulation thermique. D'autres inhibiteurs des canaux Na⁺, Ca²⁺, K⁺, n'ont pas dépassé le stade d'essais précliniques intéressants.

En conclusion, les auteurs soulignent — une fois de plus — les discordances en termes d'efficacité, lorsque l'on passe des modèles expérimentaux à la clinique. Une « *box* » détaille quelques-unes de ces difficultés, dont les faiblesses des modèles animaux et la très grande diversité des situations cliniques. Les possibilités d'amélioration reposent, entre autres, sur un partenariat « public — privé ». L'accent est aussi mis sur une meilleure identification des types de douleurs des patients entrant dans les essais cliniques.

Source : Ajay S, Yekkirala D, Roberson P, Bruce P, Clifford J, Woolf, B. Breaking barriers to novel analgesic drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 545–565.

Santé & Environnement

8. « Effet cocktail » des perturbateurs endocriniens sur le testicule fœtal humain

Une étude menée par des chercheurs de l'Inserm au sein de l'Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) montre, pour la première fois chez les humains, que l'exposition simultanée à des molécules potentiellement perturbatrices endocriniennes exacerbe les effets observés lorsque l'exposition est réalisée avec les mêmes molécules prises indépendamment les unes des autres. Cette étude s'est principalement intéressée au testicule fœtal humain avec des conséquences éventuelles sur le développement du système reproducteur, les molécules sélectionnées inhibant la production de testostérone ou agissant comme antiandrogènes.

Des preuves expérimentales, notamment sur différentes espèces animales et sur des lignées cellulaires en culture, étayaient la notion « d'effet cocktail ». Toutefois, et paradoxalement au vu des enjeux pour la santé humaine, la preuve de concept de l'existence de ces « effets cocktails » n'a pas encore été apportée chez l'Homme. Les auteurs de l'article ont développé des modèles de prédiction mathématique de ces effets combinés à partir des profils toxicologiques individuels des molécules. Ces modèles mathématiques sont la première étape pour l'évaluation du risque lié à l'exposition à des mélanges de perturbateurs endocriniens chez l'Homme et, en particulier ici, la femme enceinte. Le travail réalisé avait un double objectif :

- élargir le répertoire des molécules aux propriétés perturbatrices endocriniennes chez l'Homme ;
- vérifier l'adéquation de données expérimentales des mélanges aux prédictions mathématiques.

Les chercheurs de l'Irset, en collaboration avec le CHU de Rennes et de l'Université de Brunel à Londres, ont mis en œuvre une démarche expérimentale inédite en criblant 27 molécules, dont 7 médicaments, 14 molécules chimiques d'usage industriel (pesticides...) et 6 molécules dites socioculturelles (alcool, caféine...). Onze molécules aux propriétés perturbatrices endocriniennes ont alors été identifiées, dont certaines pour la toute première fois chez l'Homme.

À partir de ces 11 molécules, quatre mélanges ont été conçus et testés sur le testicule fœtal humain. Les résultats expérimentaux de ces mélanges corroborent les prédictions mathématiques élaborées pour un nombre de composés supérieur à 3. Ceci démontre, d'une part, que le modèle établi par les auteurs de l'article est capable de mettre en évidence, pour la première fois, sur un organe humain, des effets cocktails et, d'autre part, que les effets combinés observés sont mathématiquement prédictibles.

Source : Gaudriault P, Mazaud-Guittot S, Lavoué V, Coiffec I, Lesné L, Dejuq-Rainsford N, et al. Endocrine disruption in human fetal testis explants by individual and combined exposures to selected pharmaceuticals, pesticides, and environmental pollutants. *Environ Health Perspect.* 2017 ; 125(8) : 087004. doi: 10.1289/EHP1014.

« Biotechs » dans le domaine de la santé

9. ABIVAX

Il s'agit d'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/SIDA, administrée par voie orale, qui a le potentiel de devenir un élément clé de guérison fonctionnelle du VIH. ABIVAX développe également plusieurs candidats médicaments contre des virus additionnels et un candidat stimulateur immunitaire, dont plusieurs sont susceptibles d'entrer en phase de développement clinique dans les 18 prochains mois (virus Chikungunya, virus Ebola, dengue, *etc.*).

Trente patients infectés par le VIH ont été inclus dans une étude intitulée ABX464-004, en France, en Espagne et en Belgique. Ils ont reçu pendant 28 jours, soit le composé ABX464, soit un placebo en plus de leur traitement antirétroviral habituel. La charge virale au début de l'étude était contrôlée par « darunavir intensifié ». Après 28 jours, tous les traitements ont été interrompus jusqu'au rebond de la charge virale. Des prises de sang réalisées au début de l'étude puis, après 28 jours de traitement, ont permis d'évaluer le potentiel du composé sur les réservoirs du VIH dans les cellules périphériques mononucléées du sang.

L'innocuité était le critère principal de l'étude : ABX464 a été bien toléré et aucun effet secondaire indésirable grave n'a été constaté au sein du groupe s'étant vu administrer ABX464. Chez les patients évaluable (4 placebos et 14 traités avec ABX464), une réduction des copies d'ADN viral par million de cellules sanguines mononucléées périphériques a bien été observée ¹. ABX464 inhibe la biogenèse du VIH selon un mécanisme d'action qui n'aurait encore jamais été exploré. Par extension, ABIVAX a obtenu, en septembre 2017, l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) pour lancer une étude clinique de phase IIa avec ABX464 sur la colite ulcéreuse chez 30 patients qui ne répondent pas, ou sont intolérants, aux immunomodulateurs ou aux corticostéroïdes ², aux traitements anti-TNF α , au védolizumab qui agit en bloquant l'intégrine $\alpha_4\beta_7$, molécule-clé permettant l'acheminement de cellules de l'immunité — les lymphocytes — au niveau du tube digestif dans la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

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.

Sources :

1. Steens J-M, Scherrer D, Gineste P, Barrett NP, Khuanchai S, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of a Novel HIV Antiviral, ABX464, in Treatment-Naive HIV-Infected Subjects in a Phase 2 Randomized, Controlled Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(7).
2. http://www.abivax.com/images/pdf/CP_ABIVAX_ABX464_101_First_Regulatory_Clearance.pdf.

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 51 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean Féger.

PS. Dans la Lettre scientifique n° 49 (juin 2017), le résumé n° 4 « Un modèle de tube digestif *in vitro* utilisable pour des études de formulation galénique » nous a été communiqué par Jean-Claude Chaumeil et le Comité de rédaction de la Lettre regrette d'avoir omis de citer son nom parmi les membres participant à la rédaction de cette Lettre. Que justice lui soit rendue !