



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° 52

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/Information

1. **Pertinence des AMM accordées par l'AEM aux nouveaux médicaments anticancéreux dits « innovants » (C)**
2. **Genre et Santé : attention aux clichés !**

Innovations scientifiques et thérapeutiques

3. **Réguler la production de nos anticorps à la demande des besoins immunologiques sera bientôt possible (F)**
4. **Microbiome et médicaments (P)**
5. **Les antibiotiques délivrés à l'unité (C)**
6. **De nouveaux immunoconjugués en développement (P)**

Santé & Environnement

7. **Les liens entre précarité dans l'enfance et santé (C)**

Notes de Congrès

8. **26^e symposium franco-japonais sur la chimie médicinale.**

« Biotechs » dans le domaine de la santé

9. **SANOFI & BERG**

1. Pertinence des AMM accordées par l'AEM aux nouveaux médicaments anticancéreux dits « innovants ».

Le *British Medical Journal* a publié, le mercredi 4 octobre 2017, un article qui devrait faire grand bruit dans le contexte du coût astronomique des nouveaux médicaments anticancéreux. En effet, une équipe anglaise a étudié, sur la période 2009-2013, 48 nouveaux médicaments anticancéreux autorisés par l'Agence européenne des médicaments (AEM), dans 68 indications. Ils ont montré qu'au moment de leur Autorisation de mise sur le marché (AMM), seulement un tiers (35 %) avaient démontré une amélioration de la survie dans les essais cliniques, amélioration de plus très modeste (médiane : + 2,7 mois ; extrêmes : 1 - 5,7 mois). Les auteurs soulignent même que cette efficacité serait probablement encore réduite, voire annulée, dans les conditions de vie réelle. Ils démontrent ainsi la tendance lourde d'accepter de nouveaux médicaments anticancéreux sur les seuls critères de substitution (en anglais *surrogates*), comme la survie sans progression ou l'amélioration de marqueurs biologiques... De plus, un critère important pour le patient — l'amélioration de la qualité de vie — n'est retrouvé positivement amélioré que dans 10 % des indications autorisées pour ces nouveaux médicaments.

Dans le suivi post-AMM (médiane : 5,4 ans ; extrêmes : 3,3 - 8,1 ans), sur les 44 indications approuvées sans augmentation de l'OS ni de la qualité de vie, seulement 3 ont montré un gain de survie, démontrant ainsi que les « *surrogate endpoints* », proclamés comme marqueurs prédictifs d'efficacité par les laboratoires pour justifier d'une procédure d'AMM accélérée, ou l'absence d'efficacité en survie lors des essais cliniques, n'étaient finalement que très peu pertinents cliniquement. Ces résultats confirment ceux publiés récemment par une équipe américaine sur les médicaments approuvés par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA, *Food and Drug Administration*).

Outre la remise en cause de ces AMM trop complaisantes, les auteurs concluent que ces médicaments dits « innovants » sont surtout très coûteux pour un bénéfice très marginal, voire nul, pour les patients et consomment ainsi indûment des ressources, devenues de plus en plus rares, au détriment d'autres stratégies comme la prévention, aggravant ainsi l'inégalité d'accès aux soins.

Source : Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–2013. *BMJ* 2017; 359: j4530. doi: 10.1136/bmj.j4530

2. Genre et Santé : attention aux clichés !

En matière de santé, femmes et hommes ne sont pas logés à la même enseigne, non seulement pour des raisons biologiques, mais aussi pour des raisons sociales, culturelles et économiques, pas toujours prises en compte. Les préjugés liés au genre influencent les pratiques médicales, la recherche, l'enseignement et le comportement des patients. Ils conduisent à des situations d'inégalité et de discrimination entre les sexes dans la prise en charge et l'accès aux soins.

Le comité d'éthique de l'Inserm et son groupe de travail « Genre et recherche en santé » a souhaité sensibiliser un large public aux inégalités de santé à travers une série de films courts, « Genre et Santé : attention aux clichés ! », coproduite par l'Inserm, le CNRS, l'université Paris Diderot. Ces deux derniers sont les deux seuls Établissements de l'Enseignement supérieur à être dotés d'un service — ou équivalent — dédié à l'égalité femmes – hommes. Le projet est également soutenu par le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.

Les 6 films d'une minute [1] alertent sur les préjugés dans six domaines de la médecine et de la recherche : dépression, durée de vie, maladies cardiovasculaires, ostéoporose, douleur, imagerie cérébrale. L'objectif de cette série de films courts est d'éveiller la vigilance des soignants et des patients pour promouvoir une médecine plus égalitaire au service de la santé des femmes et des hommes.

La mise en ligne de ces vidéos est le préambule au colloque international JRS Inserm qui se tiendra à Paris, le 23 novembre 2017, sur le thème « Sexe et genre dans les recherches en santé : une articulation innovante ». [2]

[1] Les films, disponibles en français, anglais et en version sous-titrée, sont accessibles sur la chaîne YouTube de l'Inserm, à l'adresse : <https://lc.cx/pqHW>. Ils ont été réalisés par Véronique Kleiner.

[2] <https://jrsgenre-recherche-sante.dakini.fr/>

3. Réguler la production de nos anticorps à la demande des besoins immunologiques sera bientôt possible

Comme on le sait, le système immunitaire défend l'organisme contre les agents pathogènes responsables de lésions ou de maladies chez l'être humain. Deux types de défense coexistent : l'immunité cellulaire, qui détruit les cellules infectées, et l'immunité humorale qui produit des anticorps, ces derniers neutralisant les agents pathogènes de façon spécifique.

Il est toutefois essentiel de contrôler la réponse immunitaire humorale pour éviter une réponse trop faible, et donc inefficace et, à l'inverse, une réponse trop forte, source de maladies auto-immunes.

C'est dans ce cadre que l'équipe du professeur D. Klatzmann (Université Pierre-et-Marie-Curie, et Unité Biothérapies de l'hôpital Pitié-Salpêtrière) s'est intéressée aux cellules chargées de contrôler l'intensité de la réponse humorale, les cellules T folliculaires auxiliaires (Tfh, *T follicular helper cells*) qui stimulent la production des anticorps et les cellules T folliculaires régulatrices (Tfr, *T follicular regulatory cells*) qui la diminuent. Ces dernières sont en nombre restreint et leurs mécanismes d'action restent mal connus actuellement.

Ayant redéfini les caractéristiques permettant d'identifier les Tfr, les chercheurs ont pu identifier un mécanisme nouveau de régulation de la production d'anticorps. Ils ont montré le rôle clé de l'interleukine-1 (IL-1), un médiateur soluble, pour déclencher ces réponses. Les cellules Tfh captent l'IL-1, ce qui les active et permet d'augmenter la réponse des anticorps ; à l'inverse, les cellules Tfr diminuent la réponse des anticorps en neutralisant l'IL-1 et en privant les cellules Tfh de cette stimulation.

L'IL-1 jouerait donc un rôle majeur dans la stimulation de l'immunité humorale via les Tfh, axe qui serait régulé par les Tfr. Pouvant ainsi réguler la production de nos anticorps à la demande de nos besoins immunologiques, il faudrait donc stimuler la réponse aux anticorps dans le cadre de la vaccination et à l'inverse la diminuer dans le cadre des maladies auto-immunes.

Source : Ritvo PG, Churlaud G, Quiniou V, Florez L, Brimaud F, Fourcade G, et al. Tfr cells lack IL-2R α but express decoy IL-1R2 and IL-1Ra and suppress the IL-1-dependent activation of Tfh cells. *Sci Immunol* 2017, Sep 8; 2(15). pii : ean0368. doi : 10.1126/sciimmunol.aan0368.

4. Microbiome* et médicaments

**N.B. Il s'agit du microbiome (ensemble des gènes bactériens) et non du microbiote (ensembles des espèces bactériennes)*

On sait depuis longtemps que le microbiome intestinal peut interagir avec les médicaments, mais ce n'est que récemment qu'il a été possible de mettre en cause le rôle des bactéries intestinales, et plus précisément le rôle des enzymes bactériennes. Il ne faut pas oublier que le microbiome est très variable selon les individus et l'environnement, et que la production de ces enzymes peut varier d'un individu à l'autre et, chez un même individu, au cours du temps en fonction de l'environnement. Ce qui doit permettre d'expliquer les variations individuelles qui existent, tant dans l'efficacité que dans la nocivité de ces produits.

Les travaux relatés ci-dessous portent sur l'irinotécan [<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Irinotécan>], molécule communément utilisée comme agent chimiothérapeutique, mais dont l'utilisation peut être nocive en raison de la production, au cours de la digestion, de métabolites toxiques liés aux β -glucuronidases. Deux questions se posent :

- est-il possible de bloquer l'activité enzymatique sans provoquer d'autres effets délétères ?
- est-il possible, en étudiant le microbiome des patients, de prédire l'apparition de la toxicité.

À la première question, des chercheurs — grâce à un criblage à haut débit — ont identifié différents composés qui inhibent l'activité β -glucuronidase, sans toucher la composition du microbiote nécessaire au maintien d'une bonne santé. Ils ont administré ces composés en même temps que l'irinotécan et ont obtenu une réduction de sa toxicité. Ce travail démontre bien qu'il est possible, en diminuant les effets négatifs, d'améliorer la tolérance au médicament et son efficacité.

À la seconde question, des chercheurs ont collecté des échantillons fécaux, provenant de 20 patients sains, afin de voir comment les microbiomes de ces patients pouvaient affecter le métabolisme de l'irinotécan. Après traitement des échantillons fécaux et analyse des métabolites produits par les bactéries, ils ont montré qu'un cinquième des

échantillons produisaient le métabolite toxique et que ces échantillons produisaient une plus grande quantité de β -glucuronidase, enzyme responsable de sa production.

Ces travaux méritent d'être approfondis et appliqués à d'autres molécules. Si ces résultats étaient confirmés sur une population plus importante, on aurait à notre disposition un moyen de prévoir l'apparition d'un effet délétère, ou d'utiliser un composé inhibiteur, ou donner une autre molécule.

Sources :

Wallace BD, Wang H, Lane KT, Scott JE, Orans J, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science* 2010; 330: 831–835. doi: 10.1126/science.1191175

Guthrie L, Gupta S, Daily J, Kelly L. Human microbiome signatures of differential colorectal cancer drug metabolism. *NPJ Biofilms and Microbiomes*. 2017; 3: 27. doi: 10.1038/s41522-017-0034-1

5. Les antibiotiques délivrés à l'unité

Une étude française menée conjointement par l'Inserm (U 912 SESSTIM), l'Université Aix-Marseille, l'IRD, le CNRS et l'Observatoire régional de la Santé PACA, a étudié la délivrance à l'unité de 14 antibiotiques à travers quatre régions en France. À cette fin, entre novembre 2014 et novembre 2015, sur 100 pharmacies volontaires, 75 tirées au sort (groupe dit « expérimental », 907 patients) ont été retenues pour proposer une délivrance à l'unité de leur traitement aux patients se présentant avec une ordonnance indiquant un — ou plusieurs — de ces 14 antibiotiques concernés. Les 25 autres pharmacies (dites « groupe contrôle », 278 patients) délivraient les mêmes antibiotiques sous leur forme habituelle de conditionnement. Les résultats de cette expérience ont été les suivants :

- acceptabilité de la délivrance à l'unité des antibiotiques (DAU) : 80 % des patients s'étant présentés avec une ordonnance de traitement antibiotique concerné par l'expérimentation ont accepté la délivrance à l'unité ;
- impact sur les volumes de médicaments dispensés : un déconditionnement a été nécessaire pour 60 % des patients exposés à la délivrance à l'unité. Le mode de délivrance à l'unité a permis une réduction d'environ 10 % du volume de comprimés délivrés par rapport à une vente traditionnelle ;
- bon usage des traitements : le mode de délivrance à l'unité a permis d'éviter le problème des comprimés non correctement recyclés (c'est le cas pour 13 % des prescriptions antibiotiques observées dans l'étude). Enfin, la délivrance à l'unité des antibiotiques a été associée à une amélioration du suivi de la prescription par le patient, d'après une mesure « d'observance » basée sur le nombre résiduel de comprimés non consommés à l'issue du traitement.

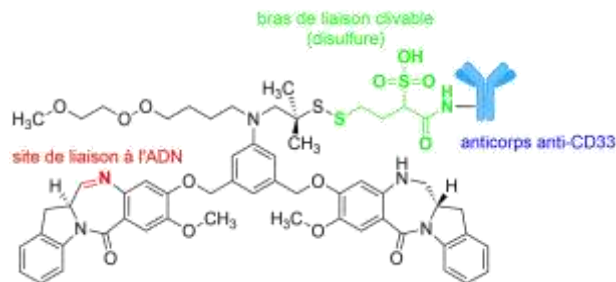
Ainsi, d'après cette étude, la dispensation des antibiotiques à l'unité n'est pas seulement bénéfique en termes de remboursement ou de médicaments non utilisés (ce qui pose un problème pour l'environnement), mais elle a aussi un réel intérêt en termes de bonne adhésion au traitement, donc de bénéfice pour la santé, à la fois individuelle et collective.

Source : Treibich C, Lescher S, Sagaon-Teyssier, Ventelou B. The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills. *PLoS One*, 2017 (Sept 19). doi.org/10.1371/journal.pone.0184420

6. De nouveaux immunoconjugués en développement.

IMGN779 est un immunoconjugué qui relie un anticorps humanisé anti-CD33 à une indolinobenzodiazépine (désigné sous le nom de IGN) par le biais d'une liaison clivable de type disulfure. Une telle benzodiazépine agit comme agent alkylant monobrin. Ce composé est en étude clinique de phase I pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë.

IMGN 632, également en étude de phase I, ne diffère que par l'anticorps monoclonal anti-CD123. CD123 constitue la chaîne α du récepteur de l'interleukine-3. Il s'agit d'une protéine de type groupe de différenciation (CD, *cluster of differentiation*), dont le gène est *IL3RA* sur le chromosome X humain. CD123 est une cible intéressante, car elle est surexprimée dans de nombreuses pathologies hématologiques, comme les leucémies myéloïdes aiguës et les lymphomes B, alors que son expression est faible, voire nulle, au niveau des cellules souches hématopoïétiques normales.



In vitro, l'activité de l'IMGN779 vis-à-vis de la leucémie myéloïde aiguë (lignée cellulaire CD33 humaine) est exacerbée par sa combinaison avec un inhibiteur de poly(ADP-ribose)-polymérase (PARP) comme l'olaparib [<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Olaparib>], de façon dose dépendante. IMGN779 tue les cellules de façon CD33-dépendante, tandis que l'olaparib induit la mort cellulaire en bloquant les mécanismes de réparation de l'ADN.

In vivo, sur un modèle de xéno greffe chez la souris, le traitement combiné par l'IMGN779 (3 mg/kg) et l'olaparib (100 mg/kg) diminue de façon significative le volume de la tumeur comparativement au véhicule seul et à l'IMGN779 seul ($p < 0,01$) ou encore à l'olaparib seul ($p < 0,05$) mesuré au jour 14.

Sources : Portwood S, Puchalski RA, Walker RM, Wang ES. Combining IMGN779, a Novel Anti-CD33 Antibody-Drug Conjugate (ADC), with the PARP Inhibitor, Olaparib, Results in Enhanced Anti-Tumor Activity in Preclinical Acute Myeloid Leukemia (AML) Models. *Blood* 2016; 128: 1645.

Miller ML, Fishkin NE, Li W, Whiteman KR, Kovtun Y, *et al.* A new class of antibody-drug conjugates with potent DNA alkylating activity. *Mol Cancer Ther* 2016; 15(8): 1870. doi : 10.1158/1535-7163.MCT-16-0184

Santé & Environnement

7. Les liens entre précarité dans l'enfance et santé

La biologie évolutive expérimentale nous montre que recevoir des signaux indiquant que l'environnement est défavorable, voire dangereux, pendant la période juvénile amène l'organisme à adopter des comportements privilégiant les bénéfiques à court terme, comme favoriser une reproduction plus précoce, au détriment d'investissements à plus long terme dans l'entretien et la réparation du corps.

Partant de cette observation, des chercheurs de l'Inserm (Laboratoire de neurosciences cognitives) et de l'École Normale Supérieure de Paris, ont mené une étude afin de déterminer si ce modèle établi chez animal était aussi applicable à l'Homme. Pour cela, les chercheurs ont sélectionné un panel représentatif de la population française de 1000 hommes et femmes, âgés de 19 à 87 ans.

Ces derniers ont répondu à une série de questions afin de connaître entre autres, leur genre, leur âge, la composition de leur foyer, leur catégorie socioprofessionnelle ou encore leur niveau scolaire. Puis, un second questionnaire a été donné aux participants. Trois grandes thématiques ont été abordées :

- l'environnement lors de l'enfance : investissement des parents, éducation reçue, expériences personnelles, difficultés familiales, etc. ;
- la stratégie reproductive : nombres d'enfants, âge de la première grossesse, âge du premier rapport sexuel et nombre de partenaires à court terme ;
- état de santé : indice de masse corporelle (IMC), ressenti personnel sur l'état de santé, volonté de rester en bonne santé et consommation de tabac.

L'analyse globale de ces données montre bien qu'il existe une association entre la précarité durant l'enfance et la stratégie de reproduction et de santé des individus : débuts plus précoces de la vie sexuelle, arrivée du premier enfant plus tôt, moins bonne santé à l'âge adulte (surpoids, tabagisme...). Ces résultats ne doivent pas rester sans conséquence quant à la politique à mener par les pouvoirs publics envers la petite enfance.

Source : Safra L, Algan Y, Tecu T, Grèzes J, Baumard N, Chevallier C. Childhood harshness predicts long-lasting leader preferences. *Evolution and Human Behavior* 2017, 38 (5): 645-51.
doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2017.05.001

Notes de Congrès

X. 26^e symposium franco-japonais sur la chimie médicinale.

Le 26^e Symposium franco-japonais sur la chimie médicinale s'est tenu au Collège doctoral européen à Strasbourg, en septembre dernier. Les sujets abordés ont été variés, de la découverte (et la synthèse) de nouvelles molécules ou médicaments, à la fonctionnalisation de diverses molécules en vue d'améliorer leur efficacité thérapeutique, leur biodisponibilité, leur spécificité d'action...

La conférence d'introduction a été donnée par le professeur H. Nagase, de l'université de Tsukuba, qui a présenté la synthèse du premier agoniste du récepteur à l'oréxine (OX2-R). Les récepteurs OX1-R sont impliqués dans la dépression et l'anxiété, les OX2-R dans les phases de sommeil et de réveil en jouant sur la balance de neurones inhibiteurs ou excitateurs au sein du cerveau. Il a ainsi décrit la molécule YNT-185, agoniste de OX2-R, molécule de poids moléculaire assez élevé avec en son sein une liaison SO₂ – N importante pour l'activité. La seconde partie de son intervention a porté sur la nalfurafine [[http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Nalfurafine_\(chlorhydrate_de\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Nalfurafine_(chlorhydrate_de))], agoniste sélectif du récepteur aux opioïdes κ et ayant également une forte affinité pour OX1-R. Le médicament vient d'être commercialisé sous le nom de REMITICH[®] (capsules pour la voie orale), en Corée et au Japon.

Nous pouvons également retenir de ce Symposium en Chimie thérapeutique quelques grands concepts :

- la rétrosynthèse de composés naturels inspirée des voies biosynthétiques de la nature avec une approche d'économie de moyens ;
- la médecine catalytique ou comment, par exemple, en utilisant un catalyseur d'oxygène et de la lumière (photo-oxygénation cible *in situ*), traiter certaines pathologies ;
- la fonctionnalisation ou la conjugaison de molécules naturelles pour les transformer en « supermolécules » ou améliorer leur biodisponibilité ;
- l'exploration de nouvelles formes de récepteurs connus et créer ainsi des molécules améliorant la thérapeutique existante ;
- la mise au point de vaccins synthétiques, les « glycovaccins » ;
- des méthodes pour améliorer l'énantiosélectivité de composés synthétiques par de nouvelles approches en catalyse asymétrique, avec des applications via une réaction dérivée de Diels-Adler.

Quelques communications affichées, réponse à l'hypoxie et à la nutrition dans l'environnement tumoral, dérivés de coumarine fluorescente thermosensibles, synthèse des manzaminoides, molécules isolées d'une éponge marine d'Okinawa aux activités antitumorales, antituberculeuses, antibactériennes et anti-Leishmania, synthèse totale d'une azaphilone (chaetoviridine A) et analogues d'épicocconones, molécules fluorescentes naturelles d'origine fongique... ont complété le programme. Le livret des résumés a été déposé à la BIU Santé de Paris, pôle Pharmacie.

« Biotechs » dans le domaine de la santé

SANOFI & BERG

Sanofi et la biotech américaine Berg, spécialiste de l'intelligence artificielle à des fins thérapeutiques, vont travailler ensemble pour améliorer les performances des futurs vaccins contre la grippe, a annoncé Berg le lundi 30 octobre 2017.

La biotech, basée à Boston, sera chargée, grâce à sa technologie d'intelligence artificielle, d'analyser des données à grande échelle afin d'identifier « des signatures moléculaires et des biomarqueurs », permettant de développer des vaccins plus efficaces, selon Niven Narain, cofondateur de Berg. L'objectif à terme est de parvenir à cibler précisément quel type de traitement fonctionne, sur quel type de population, dans un contexte où les laboratoires sont en rude concurrence pour s'imposer sur le marché des traitements innovants.

« *Nous sommes très heureux de travailler avec Berg sur cette technologie de pointe* », a déclaré dans un communiqué John Shiver, responsable recherche et développement chez Sanofi Pasteur, l'entité du groupe en charge des vaccins. « *Nous espérons que cela nous rapprochera de la prochaine génération de vaccins contre la grippe* », a-t-il poursuivi.

L'enjeu des prochaines années pour les laboratoires pharmaceutiques est en effet de développer des vaccins contre la grippe avec une « couverture élargie » à plus de souches et sur plusieurs saisons, contrairement à aujourd'hui où ils doivent être renouvelés chaque année pour s'adapter au virus.

Berg avait déjà conclu, fin août, un accord avec AstraZeneca portant sur la recherche de traitements contre les maladies neurologiques, dont la maladie de Parkinson.

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 52 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Alain Astier, Frédéric Bonté, Pierre Bourlioux.