

ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTE PUBLIQUE - MEDICAMENT - PRODUITS DE SANTE - BIOLOGIE - SANTE 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° 66

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. Les nouveaux antibiotiques et anticorps monoclonaux antibactériens : situation à la fin 2018

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. L'observation comportementale peut-elle être utilisée pour améliorer l'acceptabilité des médicaments chez l'enfant ? (C)
3. Maladie de Parkinson et sérotonine (F)
4. Le patisiran, un traitement innovant pour l'amylose héréditaire (C)
5. Le sacituzumab govitécan a-t-il tenu ses promesses dans le cancer du sein triple négatif ? (C)

Santé et environnement

6. Exposome et santé respiratoire des enfants (C)

Les « Biotechs » dans le domaine de la santé

PHARNEXT

Note du Correcteur : les mots en gras portant la couleur vert académique sont définis dans le Dictionnaire des sciences pharmacologiques et biologiques (nom déposé) sur le site : dictionnaire.acadpharm.org

1. Les nouveaux antibiotiques et anticorps monoclonaux antibactériens : situation à la fin 2018

L'émergence progressive des bactéries multirésistantes s'est nettement accélérée au cours de la dernière décennie, et serait à l'origine d'une surmortalité estimée par l'**Organisation** mondiale de la Santé (OMS) à 25 000 décès attribuables, chaque année, en Europe.

Selon deux études récentes, il y aurait 5 500 morts par an en France (étude d'Alessandro Cassini, décembre 2018) voire 12 500 décès par an, selon l'étude Burden de 2015. Toutefois, pour des chercheurs de l'Institut hospitalo-universitaire Méditerranée, ces estimations sont totalement surévaluées. « *Elles sont issues de modèles statistiques déconnectés de la réalité du terrain.* » [1]

Quoiqu'il en soit, l'antibiorésistance est un grave problème de santé publique mondial, qui progresse extrêmement rapidement, et qui s'accélère depuis les années 2000. La résistance aux antibiotiques menace notre mode de vie actuel et compromet toutes les avancées que la médecine a effectuées depuis plus de 70 ans. Si les habitudes de surconsommation d'antibiotiques ne sont pas stoppées, l'antibiorésistance pourrait devenir l'une des principales causes de mortalité dans le monde [2].

Il est courant de lire, et de dire qu'après s'être focalisés sur le développement de nouveaux antibiotiques pendant des décennies, la recherche dans ce domaine a été délaissée. C'est pourquoi l'Agence européenne des médicaments a allégé ses lignes directrices pour les essais cliniques relatifs aux antibiotiques et la Société américaine sur les maladies infectieuses (*Infectious Diseases Society of America*), a proposé l'Initiative 10 × 20, qui appelle à développer dix nouveaux antibiotiques systémiques sûrs et efficaces d'ici à 2020 [3].

Ce n'est peut-être pas tant le nombre de nouveaux antibiotiques qui est en cause (*vide infra*) que leur capacité à échapper aux phénomènes de résistance grâce à des mécanismes d'action différents des antibiotiques déjà en clinique.

Selon l'OMS [3], l'Institution spécialisée des Nations Unies dans le domaine de la santé, on dénombre, en cours de développement un total de 48 antibiotiques (dont des combinaisons), en cours de développement, et 10 biomolécules (des anticorps), ciblant plus particulièrement des agents pathogènes comme *Mycobacterium tuberculosis* et *Clostridium difficile*, au 1^{er} juillet 2018.

I/ Les antibiotiques et leurs combinaisons approuvés par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, la FDA (*Food and Drug Administration*), et renfermant un nouveau principe actif :

La délafloxacine de la classe des fluoroquinolones a été approuvée par la FDA en juin 2017 pour être administrée par voies intraveineuse et orale, qui est destinée au traitement d'infections aiguës de la peau et des structures cutanées.

Le vabomère (association de **vaborbactam**, un inhibiteur de bêta-lactamase et de **méropénème** de la classe des carbapénèmes) a été approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, en août 2017, pour être administré par voie intraveineuse. Il est destiné à traiter les infections urinaires causées par les entérobactéries résistantes aux **carbapénèmes**.

La **plazomicine**, un antibiotique de la classe des aminoglycosides a été approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, en juin 2018. Administrable par voie intraveineuse, il est destiné au traitement des adultes souffrant d'infections du tractus urinaire avec complications, dont des pyélonéphrites dues à *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, ou *Enterobacter cloacae*.

L'**éravacycline** est une tétracycline synthétique halogénée, dont le mode d'action est similaire à celui des cyclines (inhibition de la synthèse protéique au niveau de la sous-unité 30S du ribosome), mais avec un spectre d'action élargi en raison de sa capacité à surmonter les deux principaux mécanismes de résistance bactérienne aux cyclines (protection ribosomale et efflux). Elle a été approuvée par la FDA, en juin 2018, pour des infections abdominales compliquées de l'adulte.

L'**omadacycline**, de la classe des tétracyclines à large spectre d'activité, a été approuvée par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, en octobre 2018, pour le traitement des maladies bactériennes cutanées et les pneumopathies bactériennes acquises.

L'**iclaprime**, est un dérivé de la diaminopyrimidine, analogue du triméthoprim, antifolique, qui agit par inhibition de la dihydrofolate réductase. Administré par voie intraveineuse, il est actif contre différentes bactéries Gram+, dont le *Staphylococcus aureus* résistant à la **méticilline** et la **vancomycine**.

Il est indiqué pour le traitement des infections pulmonaires à *Staphylococcus aureus* chez les patients atteints de mucoviscidose. Il a obtenu le statut de médicament orphelin (FDA).

Parmi les autres composés ou combinaisons en développement (phase clinique III), on peut citer : la lascufloxacine, le céfidérocole, la léfamuline, le sulopénem, la murépavatine, la **solithromycine** (un macrolide), la lévonadifloxacine (une fluoroquinolone), la céfilavancine, le contézolide (une oxazolidinone). L'ATM-AVI est un mélange d'**aztréonam** [bêta-lactamine du groupe des monobactames provenant de *Chromobacterium violaceum*, résistante aux β-lactamases et seulement active sur les germes Gram- (dont *Pseudomonas*)] et d'**avibactam**, pour le traitement des infections sérieuses à bactéries Gram-.

II/ Les anticorps monoclonaux antibactériens.

Le **bezlotoxumab** est un anticorps monoclonal qui a reçu l'approbation de la FDA, en octobre 2016, pour lutter contre les infections dues à *Clostridium difficile* ; cet anticorps monoclonal se lie à la toxine B produite par le *C. difficile*, et en neutralise les effets. [5]

Cette nouvelle approche suscite actuellement un intérêt grandissant, lié au fait qu'elle présente un certain nombre d'avantages par rapport aux recours aux antibiotiques : thérapie ciblée, moindre susceptibilité de résistance et pas de dommages envers le microbiome. Enfin, une seule injection peut suffire, comparativement aux doses journalières d'antibiotiques qui sont, la plupart du temps, nécessaires.

Le composé MEDI-8852, anticorps monoclonal dirigé contre un épitope de l'hémagglutinine des **influenzavirus A** est actuellement en essais cliniques de phases Ib/IIa, de façon à évaluer son innocuité et son efficacité après une seule injection combinée avec l'administration du phosphate d'**oseltamivir**, chez les patients porteurs du virus de la grippe (souches de type A) [6].

Le grémubamab (composé MEDI-390) est un autre anticorps de la classe des immunoglobulines. Il est bispécifique, car il se lie à la fois à la protéine PcrV de *Pseudomonas aeruginosa* impliquée dans la toxicité et à l'exopolysaccharide de *P. aeruginosa*, impliqué dans la colonisation et l'adhérence. La phase I a atteint son objectif [7]. Rappelons que *P. aeruginosa*, responsable de maladies nosocomiales et d'infections graves chez les patients atteints de mucoviscidose, et *Yersinia pestis*, l'agent de la peste, synthétisent une véritable nanomachine macromoléculaire d'export protéique, le système de sécrétion de type III (SST3), pour injecter directement des toxines du cytoplasme bactérien dans la cellule hôte.

Le tosatoxumab (composé AR-301) est un anticorps monoclonal de type Ig1, qui cible spécifiquement la toxine de *Streptococcus aureus*, le facteur de virulence qui est sécrété aussi bien par la souche résistante à la **méticilline sodique** (SARM) que par la souche sensible. Les critères des essais de phase II étant remplis, les essais cliniques de phase III sont programmés en fin d'année 2019 [8].

Le composé AR-105 (DCI proposée, mais non enregistrée : aérubumab) est un autre anticorps monoclonal humain de type Ig1 qui cible l'alginate de *P. aeruginosa*, un polysaccharide de surface très présent, impliqué dans des phénomènes d'adhésion de surface, de formation de biofilms et de protection envers le système immunitaire humain. La Phase I — incluant 16 sujets non malades — a démontré son innocuité à des doses de 20 mg/kg. Les essais de phase II devraient être complétés mi-2019 [8].

Autres anticorps antibactériens en développement (Tableau extrait de la référence [4]) :

Name (synonym)	Phase	Antibiotic class	Route of administration (developer)	Expected activity against priority pathogens		
				PA	SA	CD
SAL-200	2	Phage endolysin	iv (Intron)	/	●	/
CF-301	2	Phage endolysin	iv (Contrafect)	/	●	/
Suvratoxumab ¹	2	Anti- <i>S. aureus</i> IgG monoclonal antibody	iv (MedImmune)	/	●	/
MEDI-3902 ¹	2	Anti- <i>P. aeruginosa</i> IgG monoclonal antibody	iv (MedImmune)	●	/	/
AR-105 (Aerucin)	2	Anti- <i>P. aeruginosa</i> IgG monoclonal antibody	iv (Aridis)	●	/	/
IMM-529	1/2	Anti- <i>C. difficile</i> polyclonal antibody	oral (Immuron)	/	/	●
AR-301 (tosatoxumab)	1/2	Anti- <i>S. aureus</i> IgM monoclonal antibody	iv (Aridis)	/	●	/
514G3	1/2	Anti- <i>S. aureus</i> IgG monoclonal antibody	iv (XBiotech)	/	●	/
DSTA 4637S	1	Anti- <i>S. aureus</i> IgG monoclonal antibody/rifamycin	iv (Genentech/Roche)	/	●	/
PolyCab	1	Anti- <i>C. difficile</i> polyclonal antibody	iv (MicroPharm)	/	/	●

Pathogen activity: ● active; / not applicable.

Abbreviations: CD, *C. difficile*; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; iv, intravenous; PA, *P. aeruginosa*; SA, *S. aureus*.
These biologics are not influenced by conventional resistance mechanisms, and the criterion of innovation was not applied.

¹These products are in trials for pre-emptive indications only.

Sources :

1. Raoult D., Leone M, Roussel Y, Rolain JM. Attributable deaths caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in France. *Lancet Infectious disease* 2019; 2: 128–9. Et références citées.
2. <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2017/FR/COM-2017-339-F1-FR-MAIN-PART-1.PDF>
3. <https://www.antimicrobial-resistance.biomerieux.com/fr/popup/un-nombre-insuffisa>
4. WHO, 2018 Update of antibacterial agents in clinical development.
5. Alonso CD, Mahoney MV. Bezlotoxumab for the prevention of *Clostridium difficile* infection: a review of current evidence and safety profile. *Infect Drug Resist* 2018; 12: 1–9.
6. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/Medimmune-receives-fast-track-designation-in-the-US-for-MEDI8852-for-treatment-of-patients-hospitalised-with-influenza-A-07032016.html#>
7. So A, Yu XQ, Robbie GJ, Wu Y, Shoemaker K, et al. Phase 1 study of MEDI3902, an investigational anti-*Pseudomonas aeruginosa* PcrV and Psl bispecific human monoclonal antibody, in healthy adults. *Clin. Microbiol Infect* 2018. pii: S1198-743X(18)30576-7. doi : 10.1016/j.cmi.2018.08.004
8. <https://aridispharma.com/ar-301>

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. L'observation comportementale peut-elle être utilisée pour améliorer l'acceptabilité des médicaments chez l'enfant ?

L'acceptabilité des médicaments en pédiatrie est un paramètre majeur conditionnant l'observance des traitements et par conséquent leur efficacité. Les méthodes d'évaluation chez le jeune enfant font largement appel à l'observation comportementale du patient, pendant et immédiatement, après l'administration du médicament.

Dans ce sens une étude britannique a été conduite récemment à partir d'une cohorte importante (611 patients âgés de 2 à 16 ans, âge médian : 6 ans) avec 57 solutions ou suspensions buvables, en comparaison avec 6 médicaments sous forme liquide orale, très courants : la clarithromycine, la prednisolone, l'amoxicilline, la combinaison amoxicilline – acide clavulanique, le paracétamol, l'ibuprofène ; 628 administrations ont été effectuées.

Les sensations dues au goût des solutions ont été évaluées par l'observation des expressions de la bouche, classées en cinq modes, allant du bon goût (sourire) au dégoût (grimace), représentées par des dessins que l'enfant choisissait selon son ressenti. Une corrélation a été établie avec la réponse à la question du dispensateur du médicament sur l'acceptabilité par l'enfant du produit administré. L'observation du comportement corporel de l'enfant, allant des mouvements de lèvres ou de nez jusqu'à des rejets et des pleurs, au pire des vomissements (restés toutefois rares dans cette étude), était reliée au niveau de tolérance au médicament.

Les résultats confirment ceux de travaux antérieurs : un premier groupe de médicaments, analogues au niveau de l'acceptabilité aux solutions orales de paracétamol ou d'ibuprofène, était considéré comme ayant un goût agréable par les enfants. Un deuxième groupe, comparable aux solutions buvables d'amoxicilline ou d'amoxicilline – acide clavulanique, a été jugé comme ayant un goût acceptable. Le dernier groupe, assimilé aux formes orales de prednisone (une suspension dans cette étude) ou de clarithromycine était classé dans les médicaments souvent rejetés en raison de leur mauvais goût.

Les résultats de cette expérimentation suggèrent que l'étude comportementale du jeune patient constitue une bonne méthode d'évaluation du goût des médicaments destinés à la pédiatrie et pourrait faire l'objet d'études systématiques chez des cohortes importantes d'enfants, d'une large gamme d'âges, pour toute nouvelle formulation.

Source : Mistry P, Stirling H, Callens C, Hodson J, Batchelor H. Evaluation of patient-reported outcome measurements as a reliable tool to measure acceptability of the taste of paediatric medicines in an inpatient paediatric population. *Br Med J Open* 2018; 8(7): e021961.

3. Maladie de Parkinson et sérotonine

Pendant longtemps, la maladie de Parkinson était définie comme la seule conséquence d'une lésion dopaminergique. Depuis une dizaine d'années, diverses données sonnent l'entrée en scène de la **sérotonine**. Dans l'une des variantes de cette maladie, la perte de fibres dopaminergiques s'accompagne d'une prolifération

(« *sprouting* ») de terminaisons sérotoninergiques qui interviennent d'abord dans un processus de compensation qui retarde l'expression des premiers signes de la maladie. Ensuite, ces terminaisons sont à l'origine des dyskinésies et de troubles psychiatriques : impulsivité et hallucinations visuelles, un ensemble associé au traitement par la **L-DOPA**.

Celle-ci est transformée par la décarboxylase présente dans ces terminaisons avec formation de dopamine, mais de manière non régulée, localement et momentanément excessive. Dyskinésies DOPA-dépendantes et troubles du comportement disparaissent dans un modèle avec double lésion : dopaminergique par la toxine **MPTP** [la (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine)], sérotoninergiques par la **MDMA** [3,4-méthylènedioxy-N-méthyl-amphétamine], ou l'**ecstasy** [1, 2]. De plus, il y a suppression de la rigidité, l'un des signes moteurs de cette maladie. Une autre forme de la maladie de Parkinson comporte l'expression très précoce de signes : apathie, dépression et anxiété, dont on pouvait penser qu'ils étaient secondaires à la perception des dégradations des capacités motrices. En fait, ils résultent eux aussi d'une dégénérescence sérotoninergique associée à la perte dopaminergique [3, 4]. Des travaux antérieurs, réalisés sur primates non humains, avaient localisé des sites striataux au niveau desquels des dysfonctionnements induits par microinjection d'un antagoniste **GABA** (l'acide γ -aminobutyrique), ou par des stimulations électriques, provoquent l'expression de ces troubles.

Au-delà de l'intérêt de cette nouvelle vision de la neurobiologie de la maladie de Parkinson, il convient de souligner l'importance de l'emploi de nouvelles méthodes d'imageries (remnographie avec tractographie par la méthode des tenseurs de diffusion ; tomographie par émission de positons avec visualisation des sites de liaison, ou des transporteurs de ces médiateurs) permettant d'évaluer, selon des protocoles identiques, les atteintes dégénératives et les pertes fonctionnelles, aussi bien chez les patients que chez les primates non humains. Ces possibilités de passage de l'un à l'autre permettent une remarquable collaboration entre recherches fondamentale et clinique.

Sources:

1. Sgambato V, Tremblay L. Pathophysiology of dyskinesia and behavioral disorders in non-human primates: the role of serotonergic fibers. *J. Neural Trans* 2018; 125: 1145–1156. doi: 10.1007/s00702-018-1871-7
2. Beaudoin-Gobert M, Météreau E, Duperrier S, Thobois S, Tremblay L, Sgambato V. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: insights from multimodal imaging and immunohistochemistry in non-human primates. *Neuroimage* 2018; 183: 132–141. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.08.016
3. Météreau E, Beaudoin-Gobert M, Duperrier S, Thobois S, Tremblay L, Sgambato-Faure V. Diffusion tensor imaging marks dopaminergic and serotonergic lesions in the parkinsonian monkey. *Movement disorders* 2018; 33: 298–309. doi: 10.1002/mds.27201
4. Thobois S, Prange S, Sgambato-Faure V, Tremblay L, Broussolle E. Imaging the etiology of apathy, anxiety and depression in Parkinson's disease: Implication for treatment. *Curr Neurol Neurosci Report* 2017; 17:76. doi: 10.1007/s11910-017-0788-0

4. Le patisiran, un traitement innovant pour l'amylose héréditaire

Un médicament, le **patisiran**, capable non seulement de stopper la progression, mais surtout d'améliorer les symptômes de cette maladie rare et mortelle, le tout avec très peu d'effets secondaires vient de faire l'objet d'une publication récente. Celle-ci a paru en juillet dernier dans la revue *New England Journal of Medicine* et dont l'hôpital Bicêtre – AHP (Paris) fut le principal contributeur [1] aux côtés des hôpitaux de la Timone (Marseille) et Henri Mondor (Créteil) — avec l'aide d'Alnylam Pharmaceuticals, Inc., et Sanofi Genzyme, cosignataires de cet article — annonçaient ainsi les résultats positifs complets de l'étude de phase III « APOLLO » consacrée au patisiran. Ces résultats étaient d'autant plus impressionnants qu'ils signaient l'avènement d'une toute nouvelle technologie thérapeutique : les **ARN** interférents (ARNi).

Les résultats complets d'APOLLO (225 patients) ont montré, à 18 mois, une amélioration du score modifié des atteintes neuropathiques 7 (score mNIS+7, *modified Neuropathy Impairment Score*), le critère d'évaluation principal de l'étude, de même qu'une amélioration des scores applicables aux critères d'évaluation secondaires regroupant les symptômes sensorimoteurs, le fonctionnement du système nerveux autonome ainsi que certaines valeurs cardiaques exploratoires, dans le groupe patisiran par rapport au groupe placebo. Les patients ont présenté des améliorations en termes de qualité de vie, d'activité de la vie quotidienne, de bilan nutritionnel, de force motrice et de capacité ambulatoire avec une réduction des symptômes de la maladie et des handicaps.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par patisiran ont généralement été légers ou modérés, et incluaient des œdèmes périphériques et des réactions à la perfusion.

Le patisiran, premier médicament de la classe des petits ARN interférents, a été approuvé — en août 2018 — par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux [2], sous forme de liposomes, pour une meilleure délivrance hépatique où la transthyrétrine est produite, pour le traitement d'adultes atteints de polyneuropathie due à l'amylose héréditaire à la transthyrétrine, maladie grave affectant en particulier le système nerveux et le cœur.

(3' - 5') **G-U-A-A-C-C-A-A-G-A-G-U-A-U-U-C-C-A-U-dT-dT**

(5' - 3') **dT-dT-C-A-U-U-G-G-U-U-C-U-C-A-U-A-A-G-G-U-A**

G = guanosine, **U** = uridine, **U** = O-méthyl-uridine, **A** = adénosine,
C = cytidine, **C** = O-méthyl-cytidine, **dT** = désoxythymidine
 duplex (5' - 3')/(3' - 5') 1:1

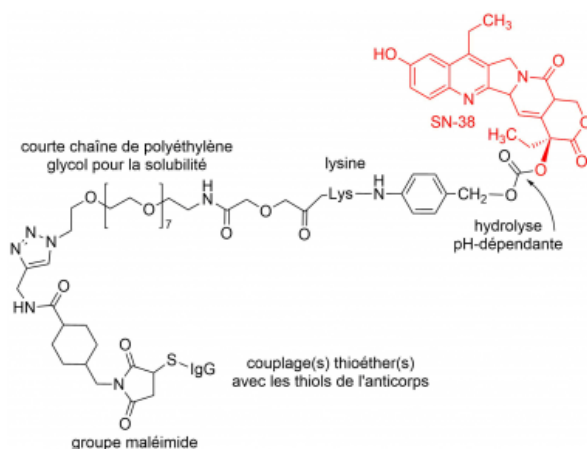
Bien qu'aucune comparaison clinique directe n'ait été effectuée avec le **tafamidis méglumine** [3], seul médicament approuvé jusqu'ici pour le traitement de cette pathologie, une comparaison effectuée par les mêmes auteurs sur la base d'un certain nombre de paramètres, semble indiquer que le patisiran est en tout point supérieur [4].

Sources :

1. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang C-C, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 11–21. DOI : 10.1056/NEJMoa1716153
2. Wood H. FDA approves patisiran to treat hereditary transthyretin amyloidosis. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14(10): 570.
3. [https://www.acadpharm.org/dos_public/Lettre_finale_60_\(septembre\)_AG_\(14_09_2018\)_pdf.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Lettre_finale_60_(septembre)_AG_(14_09_2018)_pdf.pdf), paragraphe 5
4. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S *et al.* An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2018 Nov 29. doi.org/10.1080/14656566.2018.1554648

5. Le sacituzumab govitécan a-t-il tenu ses promesses dans le cancer du sein triple négatif ?

Le **sacituzumab govitécan** est un anticorps monoclonal humanisé relié par un « bras espaceur » au métabolite actif de l'irinotécan [voir formule ci-dessous], le composé SN-38 (7-éthyl-10hydroxycamptothécine), agent cytotoxique qui agit par inhibition des topoisomérases. L'anticorps est conjugué avec, en moyenne, 6-7 molécules de SN-38. Celui-ci s'est révélé prometteur pour les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique triple négatif, selon les données d'un nouvel essai clinique publié dans la revue *New England Journal of Medicine* avec une diminution significative de la masse des tumeurs [1].



Il a été testé chez 108 femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique triple négatif qui avaient déjà suivi au moins deux traitements antérieurs. Quatre patientes sont décédées durant le traitement, tandis que trois autres patientes interrompaient celui-ci en raison d'effets secondaires importants. Anémie et neutropénie constituaient les autres effets secondaires de grade 3 ou 4. Dans l'ensemble, un tiers des malades ont répondu au médicament au bout de 7,7 mois, en moyenne. La survie globale médiane de la cohorte a été de 13 mois, soit des résultats bien meilleurs que la normale (lorsqu'une patiente commence son troisième ou quatrième traitement, la probabilité

d'une réponse est très faible). Toutefois, l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux souhaite obtenir plus de résultats avant de lui donner son approbation pour le traitement du cancer du sein triple négatif [3]. Le sacituzumab govitécan est également testé sur les cancers de la vessie et de la prostate.

Sources :

1. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, *et al.* Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 741–751.
2. <https://breastcancer-news.com/2019/01/25/sacituzumab-govitecan-rejected-as-treatment-for-tnbc-in-us>

Santé et environnement

7. Exposome et santé respiratoire des enfants.

Une équipe de chercheurs de l'Inserm, du CNRS, de l'Université Grenoble Alpes et de l'Institut de santé globale de Barcelone montre que l'exposition prénatale et postnatale à différents polluants chimiques est associée à une diminution de la fonction respiratoire des enfants. Ces résultats, basés sur le concept de l'exposome (ensemble des facteurs environnementaux auxquels un individu est soumis depuis sa conception), ont été obtenus dans le cadre du projet européen HELIX et publiés dans la revue *The Lancet Planetary Health*.

Les chercheurs ont recueilli des données sur les expositions prénatales et postnatales liées à l'environnement extérieur (pollution de l'air par les particules fines, bruit...), à des contaminants chimiques (perturbateurs endocriniens, métaux, polluants organiques persistants...) et au style de vie (alimentation...), chez plus de 1000 femmes enceintes et leurs enfants dans six pays européens. À travers 85 expositions prénatales et 125 expositions postnatales, une photographie de l'environnement précoce a pu être établie pour chaque enfant. Les femmes enceintes et les enfants étaient généralement exposés à des dizaines de substances chimiques à des niveaux variables. Ainsi, plus des deux tiers des biomarqueurs chimiques d'exposition avaient des niveaux détectables chez au moins 9 femmes ou 9 enfants sur 10.

Les analyses suggèrent que l'exposition prénatale aux composés perfluorés (utilisés pour leurs propriétés hydrophobes dans différents produits industriels et de consommation, par exemple certains ustensiles de cuisine antiadhésifs ou revêtements antitaches) et l'exposition postnatale à l'éthylparabène (**parabène** utilisé comme conservateur dans les cosmétiques) et à des métabolites des **phtalates** (le diéthylhexylphthalate ou DEHP, un perturbateur endocrinien reconnu, et le diisononylphthalate ou DINP, utilisé comme plastifiant), pourraient être associées à une fonction respiratoire diminuée chez l'enfant.

Source : Agier L, Basagaña X, Maitre L, Granum B, Bird P, Casas M, Oftedal B, *et al.* Early-Life exposome and lung function in children from the Helix cohort. *The Lancet Planetary Health*, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2542-5196\(19\)30010-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2542-5196(19)30010-5)

« Biotechs » dans le domaine de la santé

PHARNEXT

PHARNEXT est une société biopharmaceutique développant de nouvelles thérapies pour les maladies restant sans traitement. Son but est d'identifier et de développer des combinaisons synergiques de médicaments déjà approuvés, mais pour d'autres maladies. Ces traitements appelés PLEODRUG™ sont développés à de nouvelles doses optimales et sous une nouvelle formulation galénique. Les avantages des PLEODRUG™ sont importants : excellent profil de sécurité, action simultanée sur plusieurs cibles thérapeutiques, propriété intellectuelle forte et robuste.

La preuve de concept de la PLEOTHERAPY a été obtenue avec la PLEODRUG™ PXT3003 (**baclofène**, chlorhydrate de **naltrexone** et **sorbitol**) dont les résultats de Phase II et de Phase III sont positifs et cohérents pour le traitement de la **maladie de Charcot-Marie-Tooth** de type 1A (CMT1A) [1]. Rappelons que (voir Lettre scientifique no 27) ce produit a déjà obtenu le statut de médicament orphelin de l'Agence européenne du médicament et de l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux.



De son côté la PLEODRUG PXT864 [une combinaison de baclofène et d'**acamprosate** (acétylhomotaurinate de calcium)], a obtenu des données encourageantes au cours d'un essai de Phase 2 exploratoire dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. D'autres indications orphelines ou communes sont envisagées pour celle-ci, notamment la maladie de Parkinson [2] et la sclérose latérale amyotrophique (SLA ou maladie de Charcot).

Le 4 février 2019, Pharnext a annoncé [3] que l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux a accordé le processus d'évaluation en procédure accélérée au développement du PXT3003 pour le traitement de patients atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A).

Sources :

1. Prukop T, Stenzel J, Wernick S, Kungl T, Mroczek M, Adam J, *et al.* Early short-term PXT3003 combinational therapy delays disease onset in a transgenic rat model of Charcot-Marie-Tooth disease 1A (CMT1A). *PLoS One*. 2019; 14(1): e0209752
2. Hajj R, Milet A, Toulorge D, Cholet N, Laffaire J, *et al.* Combination of acamprosate and baclofen as a promising therapeutic approach for Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2015; 5: 16084.
3. https://www.pharnext.com/images/2019.02.04_US_FDA_Fast_Track-FR.pdf
4. [https://www.acadpharm.org/dos_public/lettre_27_finale_AG_\(sans_surlignage__10_03_2015\).pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/lettre_27_finale_AG_(sans_surlignage__10_03_2015).pdf)

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 66 : Alain Berdeaux, Alain Gouyette, Claude Monneret, Jean-Claude Chaumeil, Jean Féger.