

|   |  |
|---|--|
|  | <h1 style="text-align: center;">Lettre de Veille Scientifique</h1> <p style="text-align: center;">du 01/01/2022<br/>Numéro 86</p> <p style="text-align: center;"><i>L'Académie, une expertise scientifique au service de la santé publique</i></p>   |
|   | <p style="text-align: center;">Santé publique - Médicaments - Produits de santé - Biologie - Santé et Environnement</p> <p style="text-align: center;">Toute l'activité de l'Académie nationale de Pharmacie est accessible sur <a href="http://www.acadpharm.org">www.acadpharm.org</a></p> |

## Actualité

### INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE : ENFIN DU NOUVEAU !

Depuis plusieurs années, on distingue en cardiologie deux types d'insuffisance cardiaque (IC) sur la base de la fraction d'éjection systolique (FeVG) des malades, à savoir ceux qui ont une FeVG au-dessous de la normale (40 à 50 % selon les études) et ceux qui ont une FeVG « normale » ou préservée. Bien que d'étiologie radicalement différente, ces deux types d'IC présentent à terme le même risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, mais si l'on dispose de nombreux médicaments pour retarder la défaillance cardiaque des malades ayant une FeVG basse, c'est actuellement le quasi « désert » thérapeutique chez les malades ayant une FeVG normale sans que l'on sache vraiment pourquoi (voir Lettre scientifique 46, §3 ; [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Lettre\\_finale\\_46\\_mars\\_AG\\_17\\_mars\\_2017\\_VF.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Lettre_finale_46_mars_AG_17_mars_2017_VF.pdf)).

Or, la présentation des résultats de l'étude *EMPEROR-Preserved* au récent Congrès annuel de la Société européenne de cardiologie a indiscutablement été l'événement de l'année, car cette étude à large échelle fixe enfin un nouveau standard de traitement dans une pathologie complexe, après de multiples échecs, et apporte de nouveaux espoirs aux patients souffrant d'IC à FeVG préservée.

*EMPEROR-Preserved* a été lancée dans le contexte des espoirs résultant du bénéfice spectaculaire observé avec les inhibiteurs du cotransporteur sodium - glucose de type 2 (SGLT2i) sur la survenue d'une IC dans les études conduites chez les diabétiques de type 2 avec antécédents cardiovasculaires. Il avait été montré ultérieurement que la réduction significative de la mortalité d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC était indépendante de la présence ou non d'un diabète.

L'étude *EMPEROR-Preserved* a utilisé l'empagliflozine 10 mg par jour, et a été conduite chez 5 988 patients avec IC à FeVG préservée ou modérément altérée ( $\geq 40\%$ ). Au terme d'un suivi moyen de 26,2 mois, le critère composite principal (mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC) a été significativement amélioré sous empagliflozine, avec une réduction du risque de 21 %, principalement liée à une diminution des hospitalisations pour IC. Le bénéfice apparaît très précocement, dès les premières semaines du traitement. Les 2 premiers critères secondaires sont également significativement améliorés : nombre total d'hospitalisations pour IC (-27 %) et ralentissement de la pente de décroissance de la filtration glomérulaire. En revanche, la mortalité cardiovasculaire est diminuée de manière non significative (de 9 %). L'effet bénéfique est identique dans tous les sous-groupes de l'étude, notamment la présence ou non d'un diabète, du sexe, d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire et de l'étiologie de l'IC.

Les résultats d'*EMPEROR-Preserved* sont remarquables et élargissent encore davantage les indications des SGLT2i allant du diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire à la protection rénale dans la néphropathie diabétique et maintenant à l'IC à FeVG préservée. Bien que les mécanismes de ces effets bénéfiques restent pour le moment hypothétiques, les résultats d'une étude similaire conduite avec la dapagliflozine sont attendus en 2022 et permettront de voir si cet effet bénéfique est confirmé avec un autre SGLT2i et si l'ampleur et la nature du bénéfice (mortalité cardiovasculaire et/ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) sont identiques ou non.

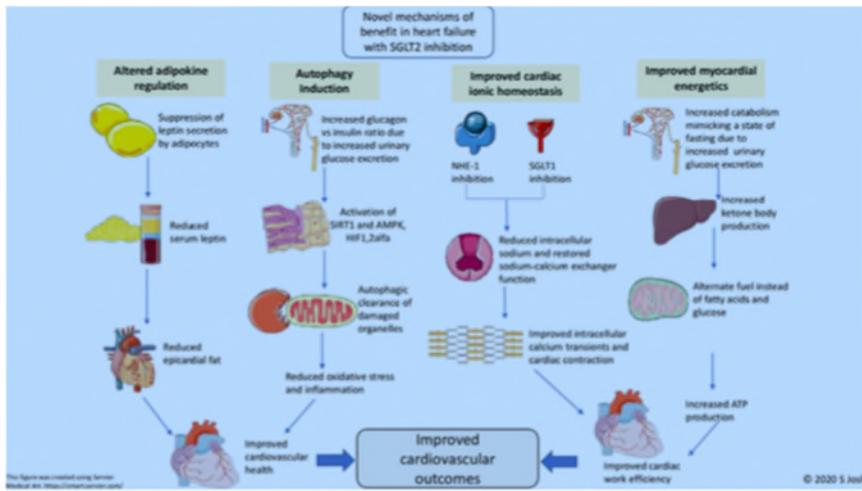


Diagramme schématisant les nouveaux mécanismes d'action proposés des inhibiteurs du SGLT2 dans l'insuffisance cardiaque.

AMPK, protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate ; HIF, facteur inductible par l'hypoxie ; NHE, échangeur sodium-hydrogène ; SGLT, co-transporteur sodium - glucose ; SIRT, sirtuine.

d'après Joshi S.S. et al. Heart, 2021, 107:1032–1038. doi:10.1136/heartjnl-2020-318060

### En savoir plus ?

Anker S.D. *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N. Engl. J. Med., 2021, 385:1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038

Rédacteur/Contact : Alain BERDEAUX (aberdal@sfr.fr)

## Coups de cœur

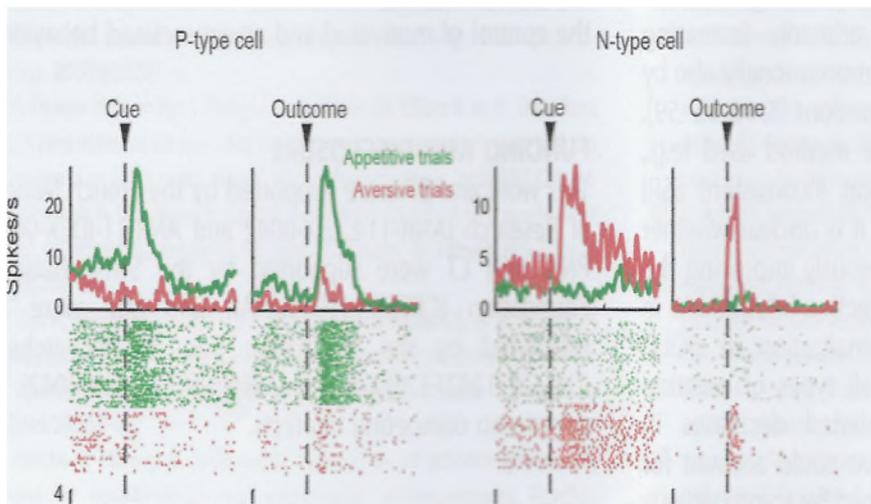
### EFFET ANTIDÉPRESSEUR DES INHIBITEURS DE RECAPTURE SÉROTONINERGIQUE ET RÉÉVALUATION STRIATALE DE LA VALEUR DES INFORMATIONS AFFECTIVES

Les états dépressifs et anxieux sont caractérisés par une exagération de l'appréciation négative des informations à caractère émotionnel tandis que les signes positifs sont dévalués. L'introduction des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine a représenté un progrès considérable dans la pharmacothérapie de ces états. Les premières analyses de mécanisme d'action au niveau moléculaire : inhibition de la recapture, et au niveau cellulaire : néoneurogenèse hippocampique, étaient importantes, mais insuffisantes en raison d'une discordance temporelle. Comment expliquer que le bénéfice clinique apparaisse bien plus lentement que ces réponses moléculaires ou cellulaires ? Des mécanismes cognitifs ont été mis en avant au cours des dix dernières années. Ils font intervenir un réapprentissage de la valeur positive d'informations émotionnelles perçues par le sujet, au niveau de réseaux impliquant soit l'amygdale, soit le cortex cingulaire antérieur ou le cortex orbitofrontal, en négligeant un rôle possible du striatum ventral.

Son implication majeure est mise en évidence dans l'article de B. Pasquereau (*et al.* 2021). Il s'inscrit dans la suite des travaux de L. Tremblay mettant en avant l'intervention du striatum ventral dans la régulation de divers comportements, dont l'apathie (voir pour revue Tremblay *et al.* 2015, Saga *et al.* 2017), ainsi que la place de lésions sérotoninergiques dans l'expression de l'apathie, anxiété et dépression, signes psychiatriques présents dans la maladie de Parkinson (Maillet *et al.* 2016, Millot *et al.* 2020).

Cette recherche a été réalisée en opérant sur des macaques ayant appris à associer la vision d'une image symbolique annonçant, soit la possibilité d'obtenir une récompense alimentaire, soit de subir un effet aversif par projection d'un jet d'air sur la face. Une fois cet apprentissage acquis, ils ont reçu un traitement par la fluoxétine, à une posologie comparable à celle employée en clinique, posologie se révélant efficace sur des modèles de primates non humains. Une analyse en imagerie a démontré que l'interaction fluoxétine - transporteur de la sérotonine est localisée très majoritairement au niveau du striatum ventral. Des enregistrements électrophysiologiques d'activité neuronale ont permis d'identifier deux populations de neurones de projection dans le striatum ventral : 1) des neurones activés par le signal codant une valeur positive et puis par la délivrance de la récompense ; 2) des neurones activés par un signal relié à une valeur négative.

Ces derniers représentent la majorité des neurones enregistrés dans le striatum ventral où ils n'ont pas de localisation particulière. Après traitement d'une semaine, la proportion est inversée avec une augmentation significative des accroissements d'activité en réponse au signal et la réception de la récompense.



Activité électrophysiologique de 2 neurones classés comme cellules de type P (à gauche) ou de type N (à droite). Certains neurones ont répondu préférentiellement aux événements positifs dans les essais d'appétit (type P), tandis que d'autres ont principalement répondu aux événements négatifs dans les essais aversifs (type N) d'après Pasquereau *et al.* (2021).

Cette recherche confirme l'existence de 2 populations de neurones striaux, codant soit les aspects positifs, appétitifs, soit négatifs, aversifs d'une information. Ces codages peuvent être modifiés quantitativement et qualitativement sous l'action d'un traitement relativement chronique par un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine agissant uniquement ou principalement au niveau du striatum ventral, structure qui forme un maillon dans des réseaux associés en particulier au cortex orbitofrontal, structure intervenant dans les processus décisionnels liés aux préférences motivationnelles.

### En savoir plus ?

Pasquereau B., Drui G., Saga Y., Richard A., Millot M. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment retunes emotional valence in primate ventral striatum. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46 : 2073-2082. doi: [10.1038/s41386-021-00991-x](https://doi.org/10.1038/s41386-021-00991-x). HAL Id: [hal-03358789](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03358789)

Tremblay L., Worbe Y., Thobois S., Sgambato-Faure V., Féger J. Selective dysfunction of Basal Ganglia sub-territories: From movement to behavioural disorders. *Mov. Disord.*, 2015, 30 :1155–1170. <https://doi.org/10.1002/mds.26199>

Maillet A., Krack P., Lhommée E., Météreau E., Klinger H. et al. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in De Novo Parkinson's disease. *Brain*, 2016, 139: 3486-3502. doi: [10.1093/brain/aww162](https://doi.org/10.1093/brain/aww162)

Millot M., Saga Y., Duperrier S., Météreau E., Beaudoin-Gobert M. et al. Prior NMDA administration aggravates MPTP-induced Parkinsonism in macaque monkeys. *Neurobiol. Dis.*, 2020, 104: 104 643. doi: [10.1016/j.nbd.2019.104643](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104643)

Saga Y., Richard A., Sgambato-Faure V., Hoshi E., Tobler P.N. et al. Ventral pallidum encodes contextual information and controls aversive behaviors. *Cerebral Cortex*, 2017, 27: 2528–2543. doi: [10.1093/cercor/bhw107](https://doi.org/10.1093/cercor/bhw107)

**Rédacteur/Contact : Jean FÉGER** ([j.feger@orange.fr](mailto:j.feger@orange.fr))

## VERS DE NOUVEAUX TRAITEMENTS DE LA TUBERCULOSE

Selon Santé publique France [1], la tuberculose reste une maladie fréquente dans le monde avec un nombre de nouveaux cas estimé à environ 10 millions chaque année, mais la distribution de la maladie dans le monde est hétérogène. Depuis 2016, les pays supportant le plus gros fardeau de la tuberculose (*high burden countries*) sont classés par l'OMS dans 3 listes selon les incidences de la tuberculose, de la tuberculose multi-résistante (*multidrug resistant*, ou MDR : résistance à l'isoniazide et à la rifampicine) et de la co-infection par le VIH.



d'après  
<https://www.fnccs.org/lutte-contre-la-tuberculose-les-centres-de-sante-habilites>

Chaque liste contient 30 pays qui représentent 90 % du fardeau mondial pour chaque indicateur.

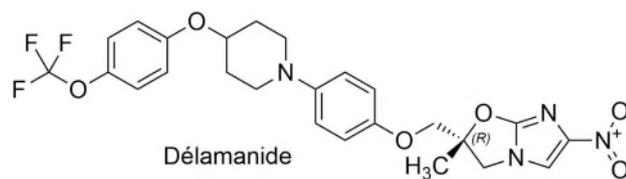
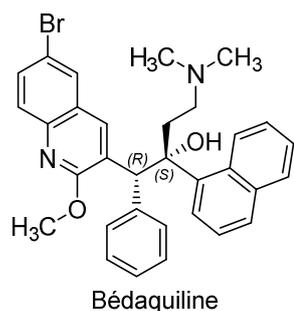
Au niveau national, les dernières données épidémiologiques datant de 2019 font état de 5 116 cas déclarés, soit un taux d'incidence de 7,6 cas pour 100 000 habitants. Au cours des 10 dernières années, cette incidence était comprise entre 8,0 et 7,1. Elle affecte principalement les personnes sans domicile fixe et les personnes incarcérées.

Le nombre annuel de cas de tuberculoses multirésistantes (MDR, résistantes aux 2 principaux médicaments de première ligne, l'isoniazide et la rifampicine) était compris entre 30 et 80 cas entre 1992 et 2011. Il s'agit le plus souvent de personnes nées à l'étranger, principalement en Europe de l'Est ou en Afrique. Depuis 2012, ce nombre a augmenté et se situe autour de 80 à 100 cas par an (75 cas en 2020), cette augmentation étant en très grande partie liée à des souches isolées chez des malades nés en Europe de l'Est.

Le traitement standard de la tuberculose repose sur la prise quotidienne d'une association de 4 antibiotiques (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol) pendant 6 mois, puis une bithérapie pendant 2 mois.

Quels sont les autres traitements potentiels actuels ?

L'éthionamide, dont l'action limitée par la présence d'une molécule bactérienne, EthR, qui inhibe de façon indirecte son activité et qui, couplé à Smart-420 voit son activité restaurée. Depuis avril dernier, Bioversys une société biopharmaceutique suisse s'est implantée à Lille et associée au laboratoire de B Deprez pour identifier de petites molécules permettant de jouer sur les facteurs de transcriptions bactériens (concept SMART) afin de lever la résistance aux antibiotiques [2]. La rifapentine permettrait de réduire le traitement sur deux mois selon une publication récente [3]. L'association de deux nouveaux antibiotiques antituberculeux [4] que sont la bédaquiline [5] et le délamanide [6].



En octobre 2021, selon l'Organisation mondiale de la santé, pour la première fois en plus de 10 ans, les décès dus à la tuberculose sont repartis à la hausse en raison de la pandémie de COVID-19, qui perturbe l'accès aux services de santé.

#### *Dernière nouvelle*

Une étude récente menée par l'ONG Médecins sans frontières [7] nommée *TB-Practeral* a montré qu'un protocole combinant quatre antibiotiques administrés par voie orale conduisait à une guérison rapide des formes résistantes. Ce protocole a été testé en Biélorussie, en Afrique du Sud et en Ouzbékistan, chez 301 personnes atteintes de formes multirésistantes. Le traitement d'une durée de 6 mois associe la bédaquiline, le prétomanide, le linézolide et la moxifloxacine. Le taux de guérison était de 89 % pour les patients (0 décès) ayant reçu ce traitement contre 52 % pour ceux ayant suivi le traitement standard de l'OMS (et 4 décès).

Selon les spécialistes, ces résultats s'ils se confirment, représentent une excellente avancée dans le domaine, sachant toutefois que le linézolide doit être administré avec précaution, car responsable éventuel — à fortes doses — de troubles de la vue et de la sensibilité des pieds et des mains.

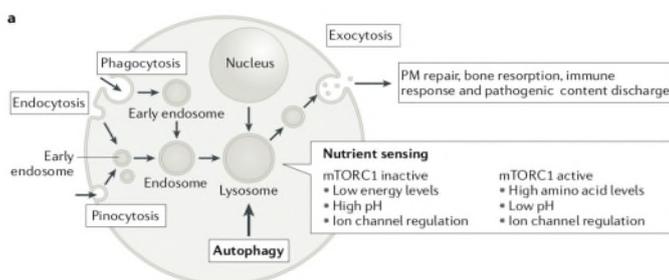
### En savoir plus ?

1. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/tuberculose-en-france-les-chiffres-2020>
2. Villemagne B., Machelart A., Tran N.C., Flipo M., Moune M., Leroux F., *et al.* Fragment-Based Optimized EthR Inhibitors with *in vivo* Ethionamide Boosting Activity. *ACS Infect. Dis.*, 2020, 6: 366–378. <https://doi.org/10.1021/acinfecdis.9b00277>
3. Dorman S.E., *et al.* Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2021, 384: 1705–1718. doi: [10.1056/NEJMoa2033400](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033400)
4. Hwang H., Kang H., Kwon Y.S., Jeon D., Shim T.S., Yim J.J. Outcomes of multidrug resistant tuberculosis treated with bedaquiline or delamanid. *Clin. Inf. Disease*, 2021, 73:1362-1369. doi: [10.1093/cid/ciab304](https://doi.org/10.1093/cid/ciab304).
5. Selon le dictionnaire AcadPharm, molécule de la famille des diarylquinoléines qui agit en inhibant spécifiquement l'adénosine-5'-triphosphate synthétase mycobactérienne, une enzyme indispensable à l'approvisionnement énergétique de *Mycobacterium tuberculosis*.
6. Selon le dictionnaire AcadPharm, molécule de type nitrodihydroimidazo-oxazole, qui agit en inhibant spécifiquement et sélectivement la biosynthèse de l'acide méthoxymycolique et de l'acide céto-mycolique, composants de la paroi cellulaire de *Mycobacterium tuberculosis*.
7. Le Monde en date du mercredi 27 octobre 2021, supplément Science & Médecine.

Rédacteur/Contact : Claude MONNERET ([c\\_monneret@orange.fr](mailto:c_monneret@orange.fr))

## AUTOPHAGIE ET ASTHME ALLERGIQUE : UNE NOUVELLE THÉRAPIE PEPTIDIQUE ?

L'asthme allergique est une maladie chronique inflammatoire fréquente des voies respiratoires qui atteint 5 à 10 % de la population mondiale. À long terme, la maladie induit des modifications structurales de la paroi des tissus pulmonaires, dit remodelage bronchique, à l'origine du déclin de la fonction respiratoire pouvant aboutir à une insuffisance respiratoire chronique. L'implication de l'autophagie lysosomale<sup>1</sup> et de son dysfonctionnement dans l'asthme vient d'être récemment documentée par l'équipe de S. Muller<sup>2</sup>.



Autophagie lysosomale d'après  
doi: [10.1038/s41573-019-0036-1](https://doi.org/10.1038/s41573-019-0036-1).

En utilisant un modèle murin d'inflammation chronique des voies respiratoires induite par les acariens (pneumallergènes), l'expression de plusieurs marqueurs d'autophagie a été évaluée dans les poumons et la rate de souris asthmatiques. L'expression de séquestosome-1/p62, protéine adaptatrice multifonctionnelle dotée potentiellement d'un rôle important dans la machinerie d'autophagie, est augmentée dans les splénocytes des souris sensibilisées à l'acarien et défiées par l'acarien. En revanche, son expression est diminuée dans les neutrophiles récupérés dans le liquide broncho-alvéolaire, suggérant que l'autophagie est régulée indépendamment dans ces deux compartiments. Dans une stratégie de repositionnement thérapeutique, des souris sensibilisées aux allergènes ont été traitées avec le phosphopeptide thérapeutique modulateur P140 connu pour cibler l'autophagie médiée par les chaperons dans le lupus érythémateux. Une seule administration intraveineuse de P140 a entraîné une réduction significative de la résistance et de l'élasticité des voies respiratoires, ainsi qu'une réduction du nombre de neutrophiles et d'éosinophiles présents dans le liquide broncho-alvéolaire. L'altération autophagique a été corrigée sans montrer d'effet suppressor sur la production d'IgG1 et d'IgE. Ces résultats semblent montrer que les processus d'autophagie sont altérés dans l'inflammation allergique des voies respiratoires. Cette voie cellulaire pourrait représenter une cible thérapeutique pour le traitement de certains patients asthmatiques.

## En savoir plus ?

1. Bonam SR., Wang F., Muller S. Lysosomes as a therapeutic target. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, 18 :923–948.

doi: [10.1038/s41573-019-0036-1](https://doi.org/10.1038/s41573-019-0036-1)

2. Daubeuf F., Schall N., Petit-Demoulière N., Frossard N., Muller S. An Autophagy Modulator Peptide Prevents Lung Function Decrease and Corrects Established Inflammation in Murine Models of Airway Allergy. *Cells*, 2021, 10 :2468–2483.

doi: [10.3390/cells10092468](https://doi.org/10.3390/cells10092468)

**Rédacteur/Contact : Christine CAPDEVILLE-ATKINSON** ([christine.atkinson@univ-lorraine.fr](mailto:christine.atkinson@univ-lorraine.fr))

## COLLABORATION EUROPÉENNE POUR LA FOURNITURE DE MÉDICAMENTS ET DE VACCINS AVANT ET PENDANT LA CRISE SANITAIRE COVID-19



Pour assurer un accès le plus équitable possible aux vaccins et médicaments pendant la crise sanitaire, des efforts d'organisation ont été faits au niveau européen<sup>1</sup>. Avant cette crise, plusieurs tentatives avaient été faites pour des achats groupés de médicaments. Ce fut le cas du « *Nordic Pharmaceutical Forum* » qui tenta, en février 2020, de réaliser un accord de fourniture conjoint pour les pays scandinaves, aboutissant à la signature de 9 contrats de fourniture pour des médicaments essentiels. En juin 2021, cette même organisation a lancé un nouvel appel d'offre incluant des critères environnementaux. Une autre

organisation, la « *Baltic procurement initiative* » a réalisé avec succès en 2017 - 2018 trois appels d'offres pour les trois pays baltes (Estonie, Lettonie, Lituanie). Enfin, le Benelux a conduit un effort conjoint de négociation de prix, tout en laissant aux différents pays la liberté de prix et de remboursement au niveau national pour les médicaments concernés. Malgré ces succès relatifs, ce processus de négociation conjoint de différents pays a été long et difficile à mettre en place avant la COVID-19, pour différentes raisons, mais en particulier le peu d'intérêt des industriels pour ce type de procédure, et la complexité du processus à mettre en place.

Lors de la survenue de la crise sanitaire COVID-19, la Commission européenne a mis en place un système de fourniture des vaccins pour l'ensemble des États membres. Au niveau mondial, l'organisation COVAX<sup>2</sup> a cherché à accélérer le développement et la mise à disposition des vaccins contre la COVID-19. L'UNICEF s'est jointe à ce processus pour la fourniture de vaccins à 92 pays à faible ou moyen revenu. Cependant, en octobre 2021, seuls 5 pays africains ont atteint l'objectif de 40 % de vaccination de la population, selon l'OMS.

## En savoir plus ?

1. Vogler S., Haasis M.A., van den Ham R., Humbert T., Garner S. et al. European collaboration on medicine and vaccine procurement. *Bull. World Health Organ.*, 2021, 99 : 715–721. doi: [10.2471/BLT.21.285761](https://doi.org/10.2471/BLT.21.285761). Epub 2021 Aug 20

2. COVAX : Organisation co-dirigée par Gavi (L'Alliance du vaccin), la coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (CEPI) et l'OMS. <https://unric.org/fr/covax-quest-ce-que-cest/>

Cross-country collaborations to improve access to medicines and vaccines in the WHO European Region (2020)

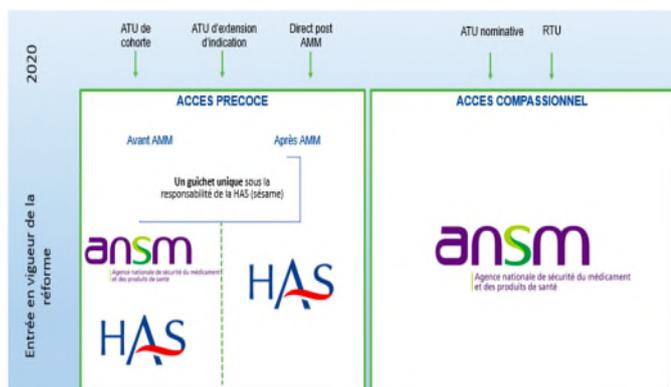
<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2020/cross-country-collaborations-to-improve-access-to-medicines-and-vaccines-in-the-who-european-region-2020>

**Rédacteur/Contact : Bruno BONNEMAIN** ([bruno.bonnemain@wanadoo.fr](mailto:bruno.bonnemain@wanadoo.fr))

## Mise au point

### ACCÈS AU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS : NOUVELLES PROCÉDURES D'ACCÈS DÉROGATOIRE

Le dispositif d'accès dérogatoire en vigueur depuis le 1 juillet 2021 se substitue aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU), aux recommandations temporaires d'utilisation (RTU) et aux prises en charge en relai d'ATU ou en accès précoce, avec une période transitoire pour les autorisations en cours.



d'après [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche\\_procedures\\_-\\_accès\\_precoce\\_accès\\_compassionnel.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_-_accès_precoce_accès_compassionnel.pdf)

Les autorisations d'accès précoce s'appliquent aux médicaments ou aux indications présumés innovants destinés à traiter des maladies graves et sans solution thérapeutique ; elles ont vocation à déboucher sur une AMM. Elles sont demandées par les industriels et délivrées par la HAS.

Le mécanisme d'accès compassionnel concerne des médicaments qui ne sont pas nécessairement innovants, n'ont pas *a priori* vocation à obtenir une AMM, mais répondent à un besoin thérapeutique non satisfait. Les décisions relèvent de l'ANSM.

L'autorisation d'accès compassionnel est demandée par un prescripteur pour un patient nommément désigné. Elle concerne des médicaments n'ayant pas d'AMM en France dans l'indication concernée.

Le cadre de prescription compassionnel peut être établi, même s'il existe un médicament ayant une AMM dans la même indication, si le principe actif, le dosage et la forme pharmaceutique sont différents. L'objectif est de sécuriser l'utilisation hors AMM de certains médicaments.

Ces dispositifs ont en commun de réunir, en une seule mesure, l'autorisation de mettre le médicament à disposition des patients et la décision de prise en charge par l'Assurance maladie. Toutes les décisions sont prises par indication. Enfin, toutes les procédures sont assorties d'un programme d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD) contraignant pour les parties.

Par ailleurs, le PLFSS pour 2022 prévoit la création d'une nouvelle voie d'accès rapide, dite d'**accès direct**. Elle permettrait à certains médicaments qui n'ont pas pu bénéficier d'une autorisation d'accès précoce d'être pris en charge par la collectivité pendant un an dès l'avis de la HAS.

#### En savoir plus ?

Article 78 de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021.

Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments.

**Rédacteur/Contact : Marie-Paule SERRE** ([mp.serre@icloud.com](mailto:mp.serre@icloud.com))



### LES JEUNES POUSSSES FRANÇAISES ENGAGÉES DANS LA COURSE AUX TRAITEMENTS DE LA COVID-19 (SUITE)

**OSE immunotherapeutics** est une société de biotechnologie intégrée qui développe des immunothérapies innovantes, en direct ou via des partenariats, pour l'activation et la régulation immunitaire en immunoncologie et dans les maladies auto-immunes. Elle élabore un vaccin de 2<sup>e</sup> génération contre la COVID-19 (CoVepiT), en Phase 1 clinique, depuis le 1<sup>er</sup> avril 2021,

**Institut Pasteur de LILLE, Apteeus.** Lors d'une série de tests visant à étudier les effets de différents médicaments déjà existants (repositionnement), face au virus SARS-COV-2, des chercheurs de Lille se sont rendu compte que le clofoctol empêchait la réplication du virus. Ces observations ont été réalisées *in vitro*, en cultures de cellules, puis *in vivo* chez la souris. Le clofoctol est un antibiotique (suppositoire) commercialisé sous le nom d'OCTOFÈNE jusqu'en 2005, en France, pour traiter les infections respiratoires bénignes. Lundi 6 septembre 2021, l'Institut Pasteur de Lille, dont l'essai clinique entre en phase 2, a annoncé avoir recruté son premier volontaire pour cette nouvelle phase. Au total, ce sont de 350 à 700 patients, via les médecins généralistes et laboratoires qui sont visés.

Malheureusement, en début d'année 2022, cet essai clinique a dû être arrêté pour cause de difficultés à recruter des patients volontaires. <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/traitement-contre-le-covid-19-un-gachis-financier-et-emotionnel-pour-l-institut-pasteur-1641311802>

**Équipe VirPath du CIRI de Lyon (Unité Inserm 1111 — UMR 5308 CNRS).** En collaboration avec le laboratoire du Dr Guy Boivin (chaire de recherche du Canada sur les virus émergents, Centre de Recherche en Infectiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Québec et de l'Université Laval), l'équipe de Lyon développe une stratégie innovante qui consiste à identifier et exploiter directement des échantillons infectieux prélevés cliniquement, afin de sélectionner et d'utiliser des médicaments déjà commercialisés pour soigner d'autres virus. Ces travaux sont focalisés — en partenariat avec l'Institut Pasteur de Lille (Jean Dubuisson, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille ou CIIL) — sur le traitement visant à éradiquer le coronavirus SRAS-CoV-2, par une combinaison de médicaments repositionnés incluant le remdésivir. Pour ce faire, et en raison de la complexité de l'étude et de son suivi, l'IA a été appelé à la rescousse pour le suivi et l'analyse des études en cours.

**Vaxinano, l'Inrae et l'université de Tours ont publié les premières avancées de leurs travaux en vue d'un vaccin nasal contre la COVID-19.** Les tests précliniques menés en laboratoire ont démontré l'efficacité du vaccin candidat après deux immunisations par voie nasale espacées de 3 semaines, tant en termes de réponse immunitaire que de neutralisation précoce du virus original et de ses variants, bloquant tout risque de contamination par un individu vacciné. Selon les essais : « 100 % de survie » chez des souris vaccinées, puis infectées par le COVID-19, contre « 100 % de mortalité » sur des souris non vaccinées. La phase clinique est prévue pour le deuxième semestre 2022, avec une mise sur le marché en 2023. Cette recherche est basée sur un précédent : en partenariat avec la Biotech Vaxinano, l'équipe a déjà réussi à développer un candidat vaccin efficace pour protéger les singes de la toxoplasmose. Ce vaccin nasal, stable, non toxique et sans adjuvant, est basé sur l'utilisation des protéines totales de l'agent infectieux produites au sein de l'équipe et encapsulées dans des nanoparticules à base d'amidon et de lipides (Technologie Vaxinano).

Ce système de libération permet également de protéger contre les infections virales. En effet, la jeune pousse a démontré qu'un vaccin nanoparticulaire permet de protéger contre l'infection du virus de la grippe, et d'induire une immunité mucoale, empêchant la transmission du virus (Bernasconi *et al.*, 2018 ; Le *et al.*, 2020).

Contact : Isabelle Dimier-Poisson. Immunologie parasitaire et Vaccinologie Biothérapies anti-infectieuses (IPVBTA) — ISP, Faculté de pharmacie de Tours.

**Rédacteur/Contact : Claude MONNERET** ([c\\_monneret@orange.fr](mailto:c_monneret@orange.fr))