



Lettre de Veille Scientifique

du 01/02/2022

Numéro 87

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

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

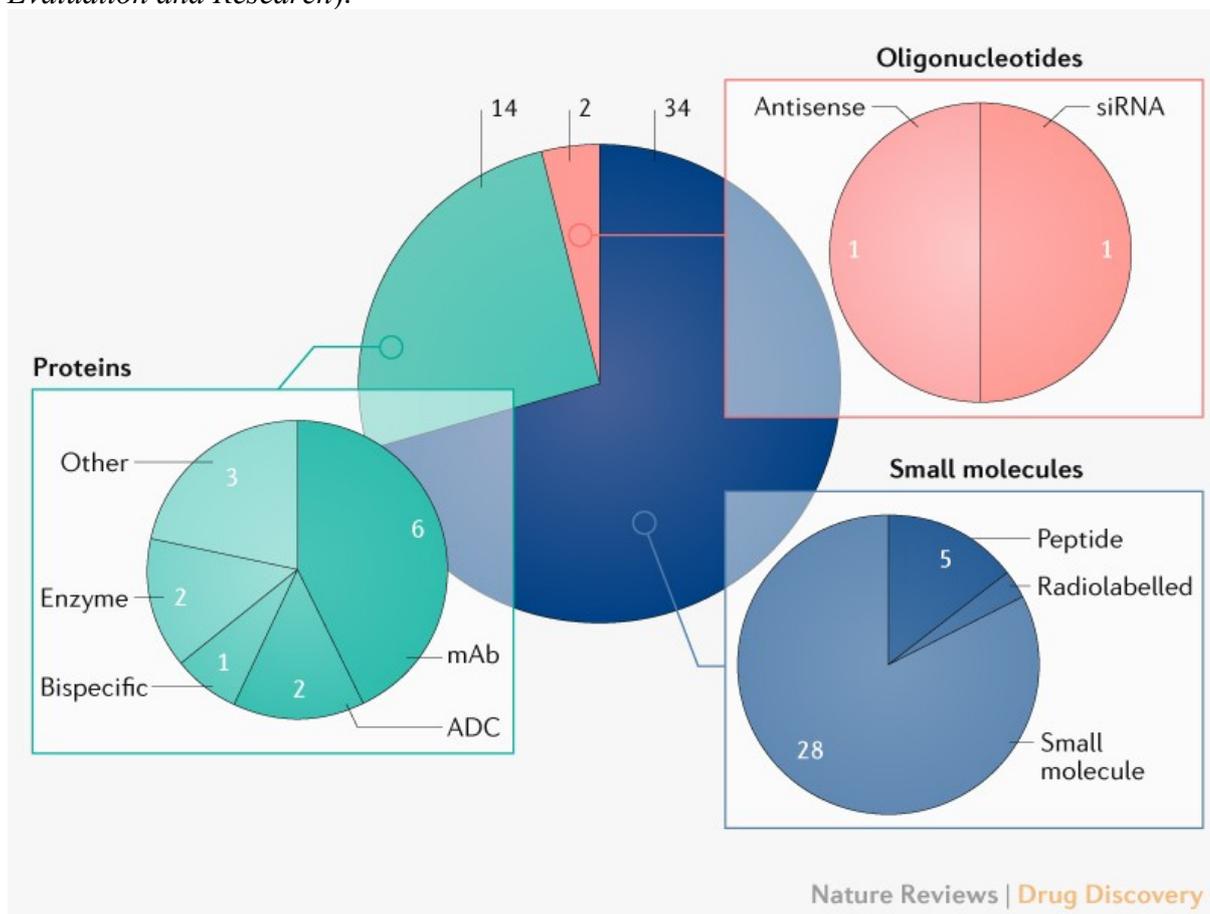
Toute l'activité de l'Académie nationale de Pharmacie est accessible sur www.acadpharm.org

Actualités

LES MEDICAMENTS MIS SUR LE MARCHE EN 2021

1. Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux

Ce sont 50 nouvelles entités qui ont été enregistrées, dont 34 sont de petites molécules de synthèse (NME, *new molecular entities*), 2 des oligonucléotides et 14 des biomédicaments de type anticorps, immunoconjugués, enzymes et protéines (BLA, *biologics licence applications*), après l'approbation par le Centre d'évaluation et de recherche des médicaments (CDET, *Center for Drug Evaluation and Research*). Les vaccins et thérapies géniques ne sont pas comptabilisés dans cette classification ; leurs autorisations sont délivrées par le Centre de l'évaluation et de recherche des produits biologiques (CBER, *Center for Biologics Evaluation and Research*).



Nature Reviews | Drug Discovery

Figure tirée de l'article de A. Mullard, publié dans la revue Nature, le 4 janvier 2022.
<https://www.nature.com/articles/d41573-022-00001-9>

Les 15 médicaments destinés au traitement des cancers sont dominants (30 %), suivis des 5 médicaments de neurologie (10 %). Ces 50 médicaments sont présents dans le Dictionnaire AcadPharm, sous leur dénomination commune internationale : aducanumab, amivantanab, anifrolumab, asciminib, asparaginase erwinia chrysanthemi, atogépant, avacopan, avalglucosidase alfa, bélumosudil, belzutifan, cabotégravir associé à la rilpivirine, casimersen, dasiglucagon, dexméthylphénidate associé au serdexméthylphénidate, difélikéfaline, dostarlimab, drospirénone associée à l'estérol, efgartigimod, évinacumab, féxinidazole, finérénone, fisdénoptérine, ibrexafungerp, inclisiran, infigratinib, lonapegsomatropine, loncastuximab, maralixibat, maribavir, melphalan flufénamide, mobocertinib, odévixibat, olanzapine associée au samidorphan, pafolacianine, pegcétacoplan, piflufolastat F-18, ponésimod, ropéginitérféron alfa-2b, sotorasib, tépotinib, tézépélumab, tisotumab védotine, tivozanib, tralokinumab, trilaciclib, umbralisib, vériciguat, viloxazine, voclosporine, vosoritide.

2. Agence européenne des médicaments

Le bilan de l'année 2021 est disponible sur 11 mois et fait état de 37 nouveaux médicaments. En 2020, 39 nouvelles substances actives avaient été enregistrées.

Table 1. Pre-authorisation: Marketing-authorisation applications*

	2018		2019		2020		2021 [†]	
	Started	Finalised	Started	Finalised	Started	Finalised	Started	Finalised
Non-orphan medicinal products								
New products	31	34	33	31	46	39	41	37
Advanced-therapy medicinal products	1	0	0	0	1	0	0	0
Paediatric-use (PUMA) products	0	2	0	0	1	0	0	0
Well-established use, abridged, hybrid and informed consent products	5	6	12	8	10	7	7	4
Generic products	18	9	17	15	16	15	18	10
Similar biological products	9	15	13	5	13	12	10	7
Sub-total product applications	64	66	75	59	86	73	76	58
Orphan medicinal products[◇]								
New products	17	20	27	11	28	23	27	22
Advanced-therapy medicinal products	2	3	1	1	8	3	3	2
Total product applications	83	89	103	71	123	99	106	82

* Finalised applications exclude applications withdrawn prior to opinion.

[†] Figures for the current year are cumulative, year to date. Figures for preceding years are totals for the year.

[◇] These figures reflect the orphan status of the medicinal products at the time of the CHMP opinion. EMA's Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) then assesses whether the orphan designation should be maintained.

En savoir plus ?

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/medicinal-products-human-use-monthly-figures-november-2021_en.pdf

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

LISTE DES MEDICAMENTS ESSENTIELS : TOUS LES PAYS N'ONT PAS LES MEMES LISTES

Les discussions toujours en cours en France, en Europe et aux Etats-Unis sur l'indisponibilité des médicaments ont conduit la plupart des spécialistes du sujet à recommander l'établissement de liste de médicaments essentiels. L'objectif est d'appliquer à ces produits sélectionnés, et peu nombreux, des règles particulières (règlements, lois, harmonisation entre états, etc.) pour garantir leur disponibilité. M.S. Taglione et N. Persaud, deux auteurs de la Faculté de médecine de Toronto (Canada) ont publié une étude très intéressante sur les listes des médicaments essentiels, telles qu'elles existent dans différents pays selon leur niveau économique

(selon la classification de la Banque mondiale)¹. Sur les 79 pays à haut niveau de revenu, 21 d'entre eux ont établi une liste de médicaments essentiels, principalement en Europe et en Amérique du Nord. Ces listes ont été réalisées entre 2005 et 2017, et ne sont pas forcément mises à jour.

Medication (alternative name)	No. of countries list (%) n=21	Medication (alternative name)	No. of countries list (%) n=21
Ciclosporin (Ciclosporin, Cyclosporine)	17 (81)	Haloperidol	20 (95)
Ciprofloxacin	21 (100)	Heparin	17 (81)
Cisplatine	18 (86)	Hydrochlorothiazide	19 (90)
Clarithromycin	20 (95)	Hydrocortisone	21 (100)
Clavulanic Acid	20 (95)	Hydroxyurea (hydroxycarbamide)	17 (81)
Clindamycin	18 (86)	Ibuprofen	20 (95)
Clonazepam	20 (95)	Insulin, long acting	19 (90)

Extrait d'un tableau présentant le nombre de fois où un médicament donné est présent dans une des 21 listes de médicaments essentiels¹.

On constate tout d'abord que ces listes sont assez différentes de celle des médicaments essentiels de l'OMS (entre 275 à 825 médicaments différents de la liste de l'OMS). Par ailleurs, les listes de médicaments essentiels se réduisent dans les pays à niveau économique moyen ou faible comparativement aux pays les plus riches. Ces différences sont parfois dues à des besoins médicaux différents. Par exemple, on trouve dans 95 % des listes de pays à revenu élevé les statines pour le traitement de l'excès de cholestérol, ce qui n'est pas nécessairement essentiel dans les pays à faible revenu, où ces produits ne sont présents que dans 28 % des listes. A l'inverse, les antiparasitaires sont présents dans 80 % des listes des pays à faible revenu et seulement dans 10 % des cas pour les pays à haut revenu. On constate par ailleurs que les listes sont assez proches entre pays de même niveau économique. Il y a cependant des différences entre pays à revenu élevé, comme, par exemple, les anticoagulants oraux présents uniquement dans 9 pays sur 16, ayant des listes mises à jour depuis 2008. De même, les opioïdes sont présents dans 21 listes de ces pays, mais la naloxone ne fait partie des médicaments essentiels que dans 15 de ces listes. Enfin, les auteurs s'intéressent à l'usage de ces listes dans les différents pays. Ils ne peuvent pas faire de lien direct avec la prise en charge des médicaments par les assurances sociales. En revanche, ils notent que la Suède a utilisé sa liste de médicaments essentiels pour améliorer les pratiques de prescription, augmentant de 9 % l'adhésion aux traitements prescrits.

En savoir plus ?

¹ Taglione MS, Persaud N. Assessing variation among the national essential medicines lists of 21 high-income countries: a cross-sectional study. *BJM open* 2021; 11: e045262. doi:10.1136/bmjopen-2020-045262.

- World Health Organization, model list of essential medicines, 21st list, Geneva, 2019. <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>
 - Commission européenne, Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire, Vis, C., Pelsy, F., Dijkstal, F., et al., *Future-proofing pharmaceutical legislation: study on medicine shortages: final report*, Publications Office, 2021, <https://data.europa.eu/doi/10.2875/211485>

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

Coups de cœur

MOSQUIRIX™ : 35 ANS DE DEVELOPPEMENT DU PREMIER VACCIN CONTRE LE PALUDISME

Le paludisme (ou malaria) est une maladie infectieuse zoonotique dont le vecteur est le moustique anophèle femelle. Depuis des décennies, de nombreuses voies ont été envisagées pour développer un vaccin prophylactique pouvant protéger contre les formes graves de la maladie. Ces approches ciblent la forme pré-érythrocytaire dans le foie, la forme érythrocytaire dans les globules rouges, ou la forme sexuée (gamétocytes) qui réinfecte le vecteur lors d'une piqûre. En octobre 2021, le premier vaccin développé contre *Plasmodium falciparum* présent en Afrique a reçu l'accord de déploiement dans les pays africains concernés. Il est composé d'un antigène recombinant RTS,S contenant l'antigène S du virus de l'hépatite B et le même antigène allongé de la protéine circumsporozoïte du parasite. L'antigène est formulé en combinaison avec un adjuvant spécifique, AS01E [composé de *Quillaja saponaria Molina*, fraction 21 (QS-21) et de 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)], permettant d'induire à la fois une réponse humorale spécifique et une réponse cellulaire critique pour l'efficacité du vaccin. De par sa composition, le vaccin induit une réponse protectrice contre la malaria, mais aussi contre l'hépatite B. Néanmoins, il ne protège pas contre les formes de paludisme dues à d'autres souches de *Plasmodium* telle que *vivax* (Amérique latine et Asie) ou *knowlesi* (Asie du Sud-Est), et n'est pas un vaccin pour les voyageurs.



Figure. Ligne du temps : Développement du vaccin Mosquirix™ contre le paludisme (PATH malaria initiative, crédit Rebeccah Robinson).

Il représente un outil supplémentaire dans le combat contre la malaria, recommandé en combinaison avec l'utilisation des moustiquaires qui constituent la première ligne de prévention.

Plus de 35 ans ont été nécessaires pour atteindre ces résultats qui ont suivi la mise au point de l'ingénierie génétique permettant de développer l'antigène, la capacité à développer de nouveaux adjuvants adaptés à la réponse immunitaire souhaitée, la démonstration de l'efficacité dans des études chez l'homme et de la sécurité chez les sujets cibles que sont les enfants de 6 semaines à 17 mois (1). Les études d'efficacité dans 14 pays africains ont permis de définir les pays où son implémentation sera la plus appropriée (2).

Il représente un espoir pour le traitement de diverses maladies parasitaires et démontre la possibilité de développer de tels vaccins, même si perfectibles, pouvant avoir un impact conséquent pour la santé, en particulier dans les pays les plus démunis.

En savoir plus ?

1. Bejon P, Lusingu J, Olotu A, Leach A, Lievens M, Vekemans J *et al.* Efficacy of RTS,S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age. *N Engl J Med* 2008; **359**(24): 2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa0807381
2. Olotu A, Fegan G, Wambua J, Nyangweso G, Leach A, Lievens M *et al.* Seven-Year Efficacy of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine among Young African Children. *N Engl J Med* 2016; **374**(26): 2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1515257.

Rédacteur/Contact : Nathalie GARÇON (Nathalie.GARCON@bioaster.org)

plusieurs organes. Le lien possible avec l'intégrité de la barrière intestinale est toujours l'objet de débats. L'article décrit, pathologie par pathologie, les relations entre microbiome cutané, intestinal et alimentation dans des pathologies cutanées plus ou moins invalidantes : psoriasis, dermatite atopique, acné, rosacée, dermatite séborrhéique... De nouvelles approches vont, dans un futur proche, documenter le rôle des virus et leurs interrelations avec le microbiome bactérien pour les maladies de peau.

En savoir plus ?

De Pessemier B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms*. 2021; 9(2): 353.

doi: [10.3390/microorganisms9020353](https://doi.org/10.3390/microorganisms9020353)

Dey P, Chaudhuri SR, Efferth T, Pal S. The intestinal 3M (microbiota, metabolism, metabolome) zeitgeist - from fundamentals to future challenges. *Free Radic Biol Med*. 2021; 176: 265–285.

doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.026](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.026)

Rédacteur/Contact : Frédéric BONTÉ (fredbo45@yahoo.com)

Mise au point

EXPOSITION AU METHYLPARABENE PENDANT LA GROSSESSE ET TROUBLES DU DEFICIT DE L'ATTENTION/HYPERACTIVITE CHEZ L'ENFANT

Les parabènes sont utilisés comme conservateurs dans les produits d'hygiène, les cosmétiques, les produits alimentaires ainsi que dans les médicaments, en particulier dans les formes liquides pour la voie orale. Les parabènes sont classés comme perturbateurs endocriniens avérés ou suspectés selon les composés (www.EDlists.org). Des études récentes ont montré que l'exposition aux parabènes était associée à des altérations des hormones thyroïdiennes pendant la grossesse. Ces hormones thyroïdiennes sont indispensables notamment pour le développement et la maturation du cerveau fœtal. Des données récentes montrent, en effet, que des dysfonctionnements thyroïdiens, même modérés, en particulier en début de gestation, peuvent avoir un impact à long terme sur le développement cognitif et les troubles neurodéveloppementaux de l'enfant.



d'après N. Venisse

Pour cette étude menée au Québec, la relation entre l'exposition du fœtus au méthylparabène et les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) mesurés dans l'enfance, à l'âge de 6 - 7 ans, a été évaluée. La fréquence de l'exposition fœtale au méthylparabène a été mesurée dans des échantillons de méconium prélevés à la naissance. L'avantage du méconium est qu'il permet d'estimer l'exposition aux xénobiotiques sur une longue période correspondant approximativement aux deuxième et troisième trimestres, puisque sa formation débute entre la douzième et la seizième semaines. La fréquence de détection du méthylparabène dans le méconium était de 19 % et cette exposition était associée à une diminution des hormones thyroïdiennes chez la mère en début de grossesse, à une prématurité et à un risque deux fois plus élevé de survenue de TDAH chez l'enfant. Ces résultats confirment la relation entre exposition aux parabènes, dysfonctionnement thyroïdien et troubles neurocomportementaux chez l'enfant. L'exposition à ces conservateurs présents dans de nombreux produits de consommation devrait être évitée, en particulier pendant les périodes critiques de développement et de susceptibilité.

En savoir plus ?

Baker B.H., Wu H., Laue H.E., Boivin A., Gillet V., Langlois M.F., Bellenger J.P., Baccarelli A.A., Takser L. Methylparaben in meconium and risk of maternal thyroid dysfunction, adverse birth outcomes, and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Environ Int*. 2020; 139: 105716. doi: [10.1016/j.envint.2020.105716](https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105716)

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

Jeunes Pousses



ILONOV a pour but de développer de nouvelles biothérapies, premières dans leur classe thérapeutique, ciblant la prévention et le traitement des diabètes. Issue du Centre européen d'étude du Diabète (CeeD), cette nouvelle jeune pousse, créée en 2020, est basée sur les travaux de Karim Bouzakri, chercheur en physiologie du métabolisme et Michel Pinget, endocrinologue, qui ont découvert les propriétés d'une myokine, une protéine recombinante, la décorine, naturellement sécrétée par les muscles, pour protéger le pancréas, l'organe régulateur de la glycémie. Cette protéine a notamment prouvé qu'elle pouvait rendre moins dangereuse la centaine de transplantations de pancréas annuelles en France, une procédure de dernier recours pour le traitement de patients atteints de diabète de type 1, maladie auto-immune qui touche de 300 000 à 400 000 personnes en France, des enfants et des adolescents. Au-delà, la molécule permet, plus largement, une meilleure régulation de la glycémie qui pourrait bien être utile aussi pour les patients avec un diabète de type 2.

Les auteurs ont démontré le rôle potentialisateur de la décorine sur la fonctionnalité de la cellule β , chez le rat et chez l'homme, mais aussi que la décorine possède un rôle protecteur dans un contexte inflammatoire modélisé par le TNF- α . Ce travail constituant la première étude sur le rôle bénéfique de la décorine sur la cellule β a mis en lumière son intérêt thérapeutique dans une stratégie de prise en charge pharmacologique du diabète de type 2.

En savoir plus ?

<http://ceed-diabete.org/fr/>

WO2020128351 - LA DÉCORINE POUR SON UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE publié le 25 juin 2020. <https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=WO2020128351>

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



Harmonic Pharma, jeune pousse disruptive, issue des travaux de recherche du Loria (Université de Lorraine-CNRS-INRIA, École des Mines Nancy, Biovalley France), a développé une intelligence artificielle sous la forme de logiciels et de services d'investigation et d'aide à la décision. Elle répond à des défis industriels et sociétaux, tel le risque sanitaire lié aux perturbateurs endocriniens dans les produits du quotidien.

Les solutions sont aujourd'hui disponibles pour faire des recherches sur les produits déjà sur le marché ou au stade de la recherche et du développement, dans les domaines de la santé (pharmaceutique, nutraceutique, cosmétique et environnement) et de l'industrie chimique, au sens large. Elle propose grâce à son puissant outil logiciel de collaborer immédiatement et gracieusement avec les chercheurs virologues et les cliniciens pour soutenir la recherche dans la lutte contre le COVID-19.

(Voir : <https://services.dgesip.fr/I19/nqBiLCvIAU79HS6FJeeS19bac/>).

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