



# Lettre de Veille Scientifique

du 03/11/2022

Numéro 91

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

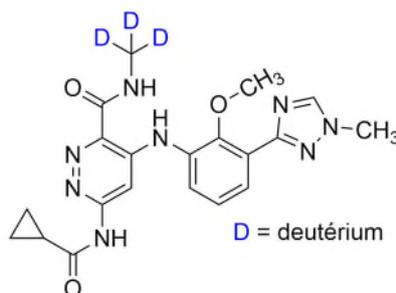
Santé publique - Médicaments - Produits de santé - Biologie - Santé et Environnement

Toute l'activité de l'Académie nationale de Pharmacie est accessible sur [www.acadpharm.org](http://www.acadpharm.org)

## Actualités

### DEUCRAVACITINIB : INTÉRÊT DES MOLÉCULES DEUTÉRÉES *AB INITIO*

L'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) a approuvé le 6 septembre dernier un nouvel inhibiteur de la kinase TYK2, le deucravacitinib. Il s'agit, selon l'article paru récemment dans la revue *Nature Reviews Drug Discovery* (1), du premier principe actif conçu *ab initio* pour présenter dans sa structure un motif chimique dans lequel l'hydrogène est remplacé par un isotope, le deutérium (structure chimique ci-dessous).



Le deutérium est un isotope stable de l'hydrogène dont le noyau est constitué d'un proton et d'un neutron. Sa masse atomique est ainsi égale à 2, donc double de celle de l'hydrogène (un seul proton par noyau). Il est connu de longue date que la liaison carbone - deutérium (C–D) présente des caractéristiques qui la différencient de celles de la liaison C–H. En particulier, la liaison C–D demande une énergie supérieure pour être rompue conduisant à des effets isotopiques. Ainsi, des principes actifs connus ont été modifiés par introduction un (ou plusieurs) atome(s) de deutérium en lieu et place d'hydrogène avec, pour résultat, des propriétés pharmacocinétiques et métaboliques différentes de la molécule d'origine. On peut citer la deutétabénazine (2), analogue deutéré de la tétabénazine, qui a été approuvée en 2017 par la FDA pour le traitement de la chorée de Huntington. Sa métabolisation étant ralentie, il est ainsi possible de modifier la fréquence d'administration du médicament.

Plusieurs autres molécules sont actuellement en développement (l'article cité en 1 en dénombre 9), qui recourent au même procédé consistant à prendre une molécule déjà enregistrée et à proposer un analogue deutéré qui est doué de propriétés cinétiques modifiées tout en conservant les mêmes visées thérapeutiques.

Le cas du deucravacitinib se différencie dans la mesure où le choix d'inclure des atomes de deutérium a été pris, *de novo*, au cours même du développement d'une toute nouvelle entité chimique originale. Le deucravacitinib est un inhibiteur très sélectif de la kinase TYK2, et il n'est pas métabolisé dans l'organisme. La molécule identique, mais non deutérée, est également inhibiteur sélectif de la kinase TYK2, mais elle génère des métabolites qui eux sont non sélectifs et inhibent des kinases autres que la TYK2 ce qui modifie les propriétés thérapeutiques de la molécule. Le deucravacitinib est indiqué dans le traitement d'adultes atteints du psoriasis en plaques sévère.

Cette approche consistant à inclure des atomes de deutérium *de novo* semble promise à un bel avenir. En effet, deux autres molécules sont en cours de développement en Phases I ou II, une troisième ayant été arrêtée récemment.

Drug	Sponsors	Properties (parent molecule)	Lead indication	Status
<i>De novo</i>				
Deucravacitinib	Bristol Myers Squibb	TYK2 inhibitor	Plaque psoriasis	NDA
PHA-022121	Pharvaris	Bradykinin B <sub>2</sub> receptor antagonist	HAE	Phase II
BMS-986202	Bristol Myers Squibb	TYK2 inhibitor	Psoriasis	Phase I
VX-984/M9831	Vertex/Merck KGaA	DNA-PK inhibitor	Cancer	Discontinued

D'après doi : [10.1038/d41573-022-00139-6](https://doi.org/10.1038/d41573-022-00139-6)

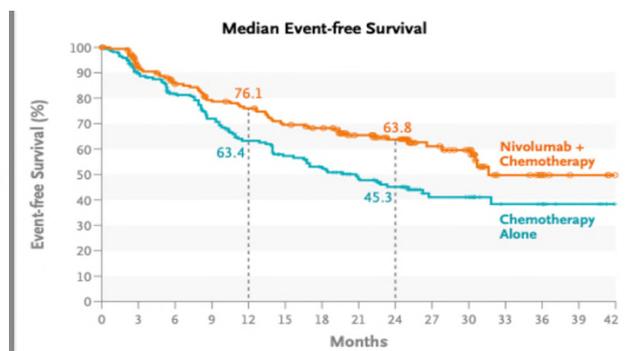
### En savoir plus ?

1. Mullard A. First de novo deuterated drug poised for approval. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(2022), 623–625. doi: [10.1038/d41573-022-00139-6](https://doi.org/10.1038/d41573-022-00139-6)
2. <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Deutétrabénazine>

Rédacteur/Contact : Jean-Marc GROGNET ([jean-marc.grognet@cea.fr](mailto:jean-marc.grognet@cea.fr))

## DES AVANCÉES DANS LE CANCER DU POUMON GRÂCE À L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer dans le monde et le 3<sup>e</sup> cancer le plus fréquent en France. La grande majorité (84 %) des cancers du poumon diagnostiqués sont dits « non à petites cellules » et le sont à un stade non métastatique. Si la chirurgie permet la guérison d'un grand nombre de malades, dans 30 à 55 % des cas, le cancer va récidiver. C'est dans ce contexte qu'a été menée l'étude internationale **CheckMate-816** dont l'objectif était de tester un nouveau traitement, combinant immunothérapie (**nivolumab**<sup>1</sup>) et chimiothérapie, administré en amont de l'intervention chirurgicale. Les résultats ont été présentés lors du congrès de l'Association américaine de recherche contre le cancer (AACR), le 11 avril 2022. Il s'agit d'une étude de Phase III qui visait à déterminer l'intérêt d'associer de la chimiothérapie à une immunothérapie : le nivolumab. Les deux traitements étaient administrés en même temps, en 3 cycles, par perfusion. Ce nouveau traitement était comparé au traitement standard : la chimiothérapie seule. Les patients inclus dans l'étude étaient atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules résécable, c'est-à-dire éligible à la chirurgie. La combinaison nivolumab – chimiothérapie était administrée avant l'intervention chirurgicale, en néoadjuvant. On a montré que ce traitement permet de réduire de 37 % le risque de récurrence et de 43 % le risque de décès (figure). Par ailleurs, on a observé une réponse complète chez 24 % des patients traités avec la combinaison immunothérapie – chimiothérapie, contre seulement 2 % avec la chimiothérapie seule. Autrement dit, chez près d'un quart des malades, il n'y avait plus de traces de cellules cancéreuses au moment de la chirurgie.



D'après doi : [10.1056/NEJMoa2202170](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170)

<sup>1</sup> <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Nivolumab>

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobine G4 (IgG4) anti-PD1 qui potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, mis sur le marché en mai 2015.

- Une autre étude associant le **pembrolizumab**<sup>2</sup> à la chimiothérapie (étoposide — platine) chez des patients (453) atteints d'un cancer du poumon à petites cellules a également conduit à des résultats prometteurs. Les données d'une phase 3 ont en effet montré une amélioration de la survie des patients d'un facteur 3 et du taux de survie sans progression d'un facteur 14, comparativement à une chimiothérapie seule.

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1 (*programmed death-1*) et bloque son interaction ; il a été mis sur le marché, en 2017, aux États-Unis.

- Autres essais en cours avec **cémiplimab**<sup>3</sup> et **atézolizumab**<sup>4</sup>.

Selon deux résumés présentés lors du congrès de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), en 2022, même efficacité démontrée lors d'immunothérapies associées à des thérapies ciblées vis-à-vis du cancer du poumon à petites cellules, soit avec le cémiplimab (*EMPOWER-Lung 1 trial*, 712 patients), soit avec l'atézolizumab (*IPSOS trial*, 453 patients).

Le cémiplimab et l'atézolizumab sont des anticorps monoclonaux recombinants humains dirigés contre les récepteurs de mort cellulaire programmée de type 1, PD-1 (*Programmed cell death- 1*), points de contrôle immunorégulateurs.

### En savoir plus ?

1. Forde PM et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; 26; 386(21): 1973–1985. doi: [10.1056/NEJMoa2202170](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170)
2. Rudin CM, Kim HR, Navarro A, et al. First-Line pembrolizumab or placebo combined with etoposide and platinum for ES-SCLC: KEYNOTE-604 long-term follow-up results. World Conference on Lung Cancer WCLC 2022. August 6–9, 2022. Abstract 1849 (*Journal of Thoracic Oncology*, 2022, 17, Issue 9, Supplement, S33-S34). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.063>
3. Özgüroğlu M, Kilickap S, Sezer A, et al. Three years survival outcome and continued cemiplimab (CEMI) beyond progression with the addition of chemotherapy (chemo) for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): The EMPOWER-Lung 1 trial. ESMO Congress 2022; September 9–13, 2022. Abstract LBA54 (*Annals of Oncology*, 2022, 33 (suppl\_7): S808-S869. <https://oncolpro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/three-years-survival-outcome-and-continued-cemiplimab-cemi-beyond-progression-with-the-addition-of-chemotherapy-chemo-for-patients-pts-with-a>
4. Lee SM et al. IPSOS : Results from a phase 3 study of first line (1L) atezolizumab (atezo) vs single-agent chemotherapy (chemo) in patients (pts) with NSCLC not eligible for a platinum-containing regimen. ESMO Congress 2022; September 9–13, 2022. Abstract LBA11 (*Annals of Oncology*, 2022, 33 (suppl\_7): S808-S869. <https://oncolpro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/ipsos-results-from-a-phase-iii-study-of-first-line-1l-atezolizumab-atezo-vs-single-agent-chemotherapy-chemo-in-patients-pts-with-nsclc-not>

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

---

<sup>2</sup> <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Pembrolizumab>

<sup>3</sup> <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Cemiplimab>

<sup>4</sup> <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Atézolizumab>

## Coup de cœur

### MÉDICAMENTS À BASE D'ARN ET RÉGLEMENTATION : VERS UNE ÉVOLUTION NÉCESSAIRE DES DÉFINITIONS ISSUES DE LA LÉGISLATION DE L'UNION EUROPÉENNE

De nombreux médicaments à base d'acides ribonucléiques (ARN) sont en cours de développement ou sur le marché. Ils comprennent des ARN codants (ARNm) et des ARN non codants, parmi lesquels des oligonucléotides antisens (ASO), des petits ARN interférents (siRNA), des micro-ARN (miRNA), des ARN activateurs (saRNA), des aptamères et des ARN guides (4).

Selon la législation européenne (2), ces produits sont actuellement catégorisés sous différents statuts : médicament « chimique », médicament biologique, vaccin lorsque la cible est une maladie infectieuse, médicament de thérapie génique ou de thérapie cellulaire. Cette classification est fondamentale, car elle conditionne le type d'Autorisation de mise sur le marché (AMM), et donc les contrôles à effectuer, depuis les étapes précliniques jusqu'à la pharmacovigilance en passant par les essais cliniques.

Les règles actuelles posent plusieurs problèmes liés, d'une part, aux évolutions technologiques et, d'autre part, à un manque d'harmonisation internationale (2). Ainsi, des ARN identiques, mais obtenus ou utilisés différemment peuvent être classés sous des statuts différents. C'est notamment le cas des ARN non codants produits actuellement par synthèse chimique, mais pour lesquels l'obtention par voie biologique semble prometteuse (BERAs, *biological-bioengineered RNA agents*). C'est aussi le cas des cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique (T-RAC)<sup>5</sup> induites par des ARNm, qui peuvent être classées médicament de thérapie cellulaire ou génique, selon que l'ARNm est transfecté *ex vivo* dans les cellules ou injecté *in vivo* dans des nanoparticules lipidiques. Par ailleurs, selon la législation américaine, les médicaments à base d'ARN ne peuvent pas être classés « médicaments de thérapie génique ». Ce manque d'harmonisation internationale est problématique et peut retarder potentiellement la mise sur le marché dans certaines régions du monde.

L'adoption de la définition ICH (*International Council for Harmonisation* [3]) des médicaments de thérapie génique en cours de validation et la rédaction de lignes directrices<sup>6</sup> (en anglais : *guidelines*) européennes spécifiques pour tous les médicaments à ARN permettraient de résoudre ces problèmes et de répondre aux exigences de sécurité pour les patients (1).

---

<sup>5</sup> <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Cellule> (cellule T-RAC)

<sup>6</sup> <https://www.btb.termiumplus.gc.ca/tpv2alpha/alpha-fra.html?lang=fra>

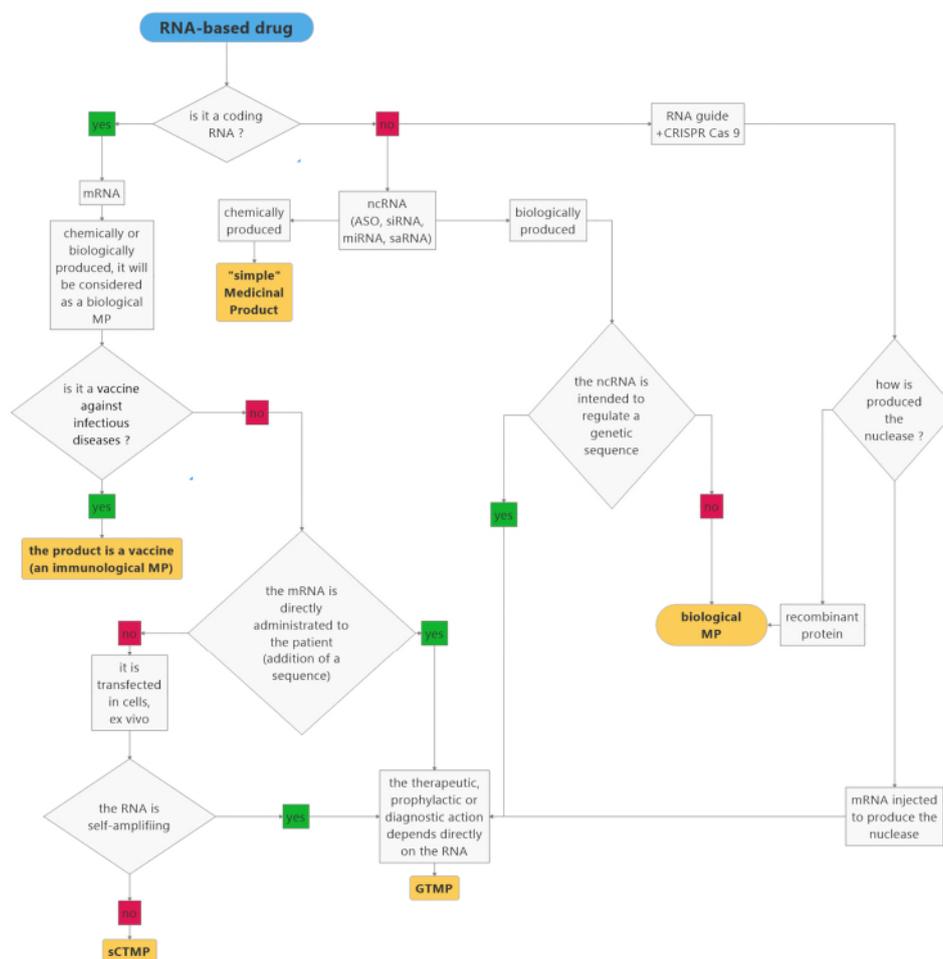


Figure : Proposition d'organigramme facilitant la catégorisation des médicaments à base d'ARN selon les règles en vigueur dans l'UE d'après <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1012497>

**mRNA** : ARN messenger ; **ncRNA** : ARN non codant ; **ASO** : oligonucléotide anti-sens ; **siRNA** : petit ARN interférent ; **miRNA** : microARN ; **saRNA** : petit ARN activateur ; **MP** : médicament (*medicinal product*) ; **sCTMP** : médicament de thérapie cellulaire somatique ; **GTMP** : médicament de thérapie génique.

### En savoir plus ?

- 1- Guerriaud M and Kohli E. RNA-based Drugs and Regulation: Towards a Necessary Evolution of the Definitions Issued from the European Union Legislation. *Front Med* 2022; 9:1012497. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1012497>
- 2- European Union. Consolidated Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. 2001. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32001L0083>
- 3- European Medicines Agency. International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Draft: Nonclinical Biodistribution Considerations for Gene Therapy Products s12. Amsterdam: European Medicines Agency. 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-s12-nonclinical-biodistribution-considerations-gene-therapy-products-step-2b\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-s12-nonclinical-biodistribution-considerations-gene-therapy-products-step-2b_en.pdf)
- 4- Yu A-M, et al. RNA Drugs and RNA Targets for Small Molecules: Principles, Progress, and Challenges. *Pharmacol Rev*, 2020; 72: 862–98. doi: 10.1124/pr.120.019554

Rédacteur/Contact : Evelyne Kohli ([evelyne.kohli@u-bourgogne.fr](mailto:evelyne.kohli@u-bourgogne.fr))

## LE CYCLOASTRAGÉNOL, UN TRITERPÉNOÏDE, POTENTIELLE MOLÉCULE DE LONGÉVITÉ ?

Le vieillissement, qu'il soit naturel ou photoinduit, se caractérise par un déclin des fonctions cellulaires et l'accumulation de dommages. La médecine naturelle chinoise est une source de molécules naturelles capables de combattre les causes et les effets du vieillissement. Ces cinquante dernières années ont mis en lumière l'implication directe ou indirecte du raccourcissement des télomères, des stress oxydatifs, de phénomènes épigénétiques, de la sénescence, du protéasome et des dysfonctionnements mitochondriaux. Toutes ces cibles sont associées à la perte de la longévité de vie en bon état de nos tissus et organes. Le cycloastragénol (CA), un triterpénoïde issu des racines de l'astragale (*Astragalus*) est l'aglycone de l'astragaloside IV et fait l'objet de nombreuses publications. Il possède des propriétés antioxydantes, inhibitrices des métalloprotéinases et de la sénescence. La publication (1) que nous présentons éclaire son rôle à l'intersection de trois grandes voies métaboliques clés pour la longévité cellulaire. Sur kératinocytes épithéliaux humains d'origine néonatale (HEK), CA active NRF2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*)/ARE (*antioxidant response element*) (2 et figure) et sa localisation nucléaire, activité encore plus forte sur les HEK sénescents, améliorant ainsi les capacités de cytoprotection cellulaires.

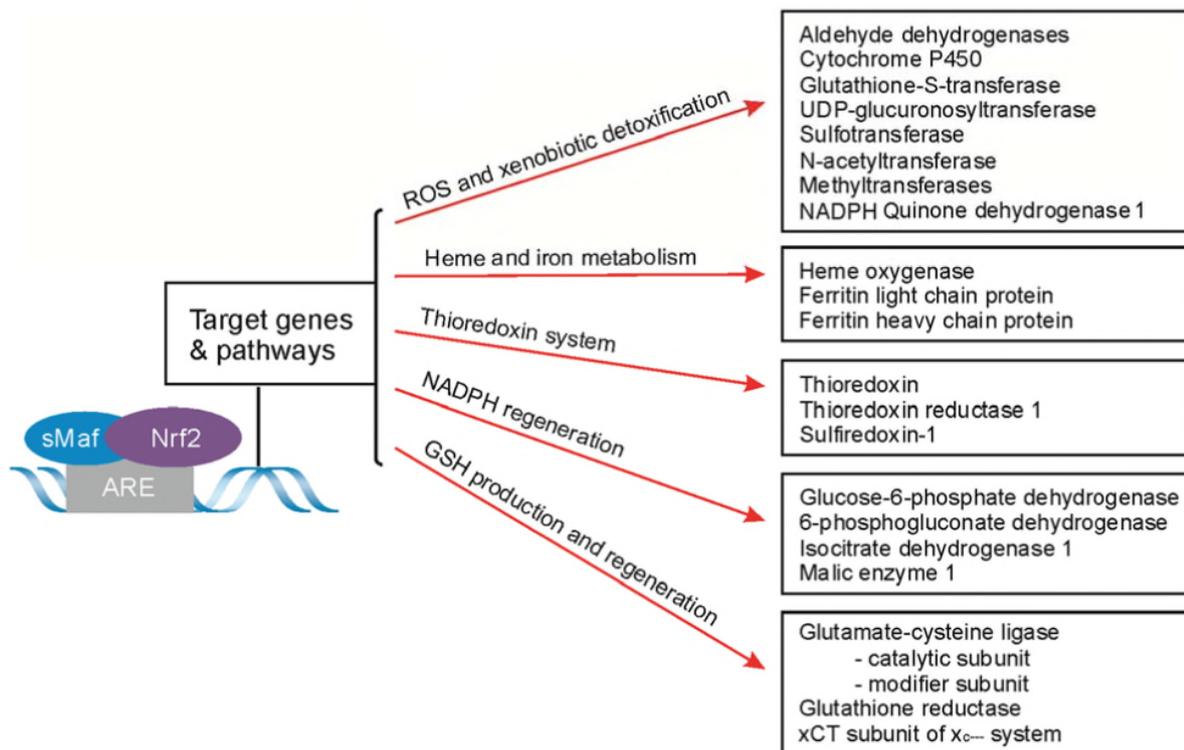
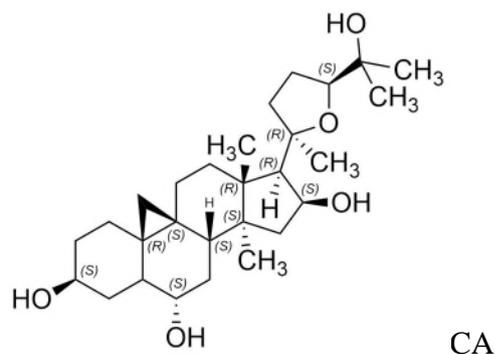


Figure ci-dessus : les principales enzymes cytoprotectrices codées par les gènes pilotés par ARE. GSH, glutathion ; NADPH, nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit ; UDP, diphosphate d'uridine ; xCT, transporteur de cystine/glutamate. D'après doi : [10.3390/ijms22179592](https://doi.org/10.3390/ijms22179592)



CA active également la télomérase (voir 3 pour ses mécanismes de régulation) en augmentant l'expression de TERT (*telomerase reverse transcriptase*) et sa translocation nucléaire via son complexe de translocation (Hsp90). De plus, sous stress oxydatif H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CA diminue préventivement l'expression de hTERT (*human telomerase reverse transcriptase*) mitochondriale et la production de radicaux libres. CA stimule également l'activité du protéasome et NRF2, sauf si les cellules n'expriment pas hTERT, suggérant que l'activité de CA a un rôle important impliquant l'intersection de ces trois mécanismes. La stratégie suivie de tester une molécule sur différentes voies impliquées dans la longévité est intéressante pour qualifier son potentiel réel. Ces travaux prometteurs méritent d'être approfondis sur des kératinocytes de peau humaine dans diverses conditions et sous différents stress.

### En savoir plus ?

- 1- Yilmaz S, Bedir E, Kırmızıbayrak PB. The role of cycloastragenol at the intersection of Nrf-2/ARE, telomerase, and proteasome activity. *Free Rad Biol Med*, 2022, 188, 105–116. doi: [10.1101/2022.03.11.483898](https://doi.org/10.1101/2022.03.11.483898)
- 2- Zgorzynska E, Dziedzic B, Walczewska A. An Overview of the Nrf2/ARE Pathway and Its Role in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(17): 9592–9615. doi: [10.3390/ijms22179592](https://doi.org/10.3390/ijms22179592)
- 3- Roake M, Artandi SE. Regulation of human telomerase in homeostasis and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020; 21(7): 384–397. doi:[10.1038/s41580-020-0234-z](https://doi.org/10.1038/s41580-020-0234-z)

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

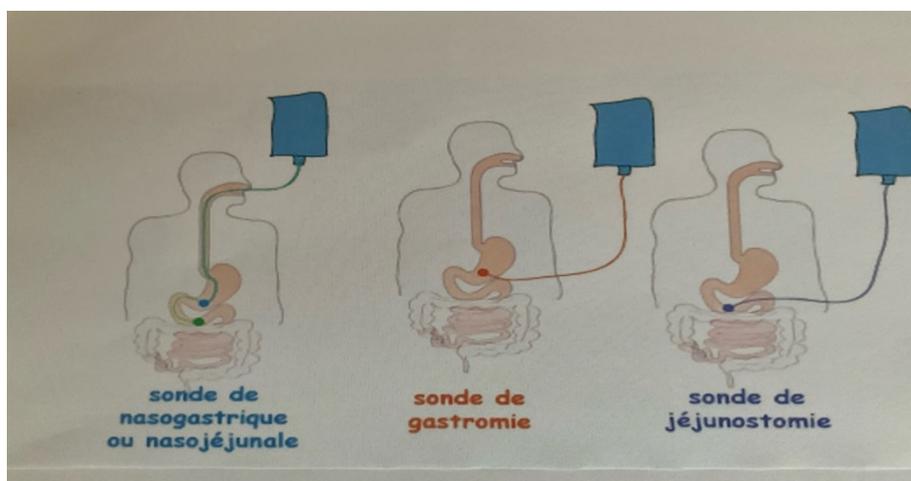
## Mise au point

### COMMENT ADMINISTRER UNE FORME ORALE SOLIDE À UN PATIENT ALIMENTÉ PAR SONDE ?

Chez les patients soumis à une nutrition entérale totale, la sonde pour nutrition est insérée par voie orale, nasale ou percutanée (figure ci-dessous). Les sondes nasales sont les plus fréquemment utilisées passant dans l'œsophage jusqu'à l'estomac, plus rarement jusqu'au jéjunum.

L'administration de médicaments en utilisant cette voie nécessite des mélanges avec le liquide de nutrition, ce qui devrait être faisable pour les formes liquides à condition de bonnes miscibilité et stabilité, mais est souvent problématique en cas de formes solides. Une revue permet d'envisager les différentes solutions (1).

L'idéal serait de pouvoir administrer les médicaments directement dans les mélanges pour nutrition, c'est rarement possible, la nutrition devant être le plus souvent interrompue pour permettre les apports médicamenteux.



Pour les comprimés dispersibles ou solubles, une dilution préalable dans une seringue et l'ajout dans le liquide de nutrition sont faciles, sauf si les particules libérées par dispersion sont trop importantes pouvant ainsi bloquer l'écoulement du liquide ; pour les effervescents, il faut tenir compte de l'apport important de sodium.

Les capsules dures (gélules) doivent être ouvertes et le contenu, s'il est miscible, mélangé au liquide dans les mêmes conditions ; en cas de non-miscibilité (contenu lipophile) et de capsules molles, le contenu prélevé à la seringue peut être administré, mais avec des risques de sous dosage et/ou de bouchage de la sonde.

Les formes sèches conventionnelles non enrobées ou enrobées, pour certaines d'entre elles, doivent être broyées au préalable, des listes de comprimés susceptibles d'être broyés sont régulièrement mises à jour par les Observatoires du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation thérapeutique (OMEDIT), cela n'étant valable que pour les médicaments à effet immédiat, les comprimés à effet prolongé sont impossibles à administrer ainsi, il faut alors recourir à des doses fragmentées pour reproduire l'effet, ce qui est souvent difficile ; les formes gastrorésistantes sont exclues, sauf si la sonde permet d'accéder directement au jéjunum. Les comprimés destinés à la voie buccale ou sublinguale sont administrés au patient directement sans broyage préalable.

Les interactions entre les mélanges et les médicaments sont difficiles à prévoir, c'est pourquoi des interruptions plus ou moins longues de la nutrition sont nécessaires. C'est le cas notamment des mélanges nutritionnels concentrés en protéines pouvant modifier la biodisponibilité et la pharmacocinétique de nombreuses substances actives. Il peut survenir également des incompatibilités physicochimiques : précipitations responsables de bouchage de la sonde ou chélation inactivant certains principes actifs.

Dans les recommandations proposées par l'auteur de cet article, figurent le choix du liquide de dilution (l'eau purifiée stérile), du volume de la solution, dispersion ou dilution (10 - 20 mL), le protocole d'administration de médicaments multiples (ne pas mélanger plusieurs produits dans la même dilution, interrompre la nutrition pour faire absorber le ou les médicaments, mais cela peut être préjudiciable à son efficacité), ou avoir recours en cas de besoin et/ou de possibilité à une autre voie d'administration.

### **En savoir plus ?**

1. Alsamet HM. Considerations regarding oral medications delivery to patients on nasoenteral tubes. *Nutrition clinique et métabolisme* 2022 ; 36 : 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2021.09.002>

**Rédacteur/Contact : Jean-Claude CHAUMEIL ([jcchaumeil@gmail.com](mailto:jcchaumeil@gmail.com))**