



Lettre de Veille Scientifique

du 15/05/2022

Numéro 89

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

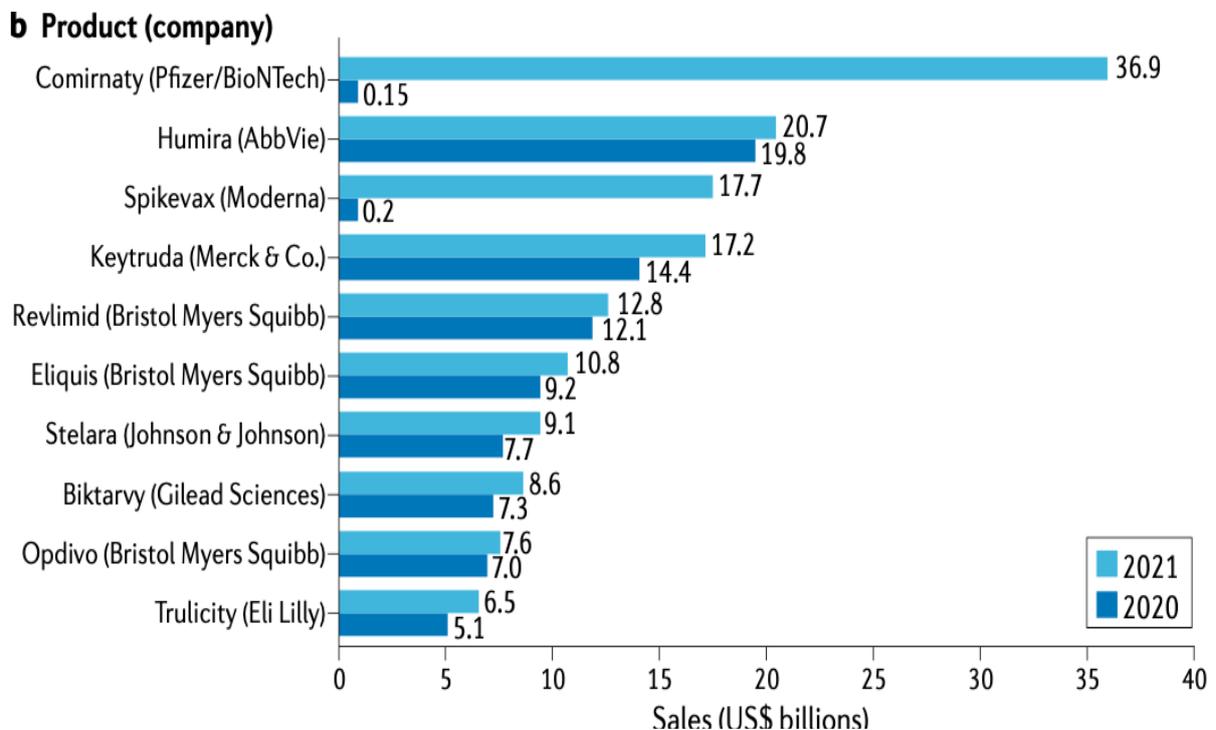
LES 10 PLUS IMPORTANTES VENTES DE MÉDICAMENTS DANS LE MONDE EN 2021

La revue *Nature Reviews Drug Discovery* publie, dans sa parution d'avril, la liste des 10 plus importantes ventes de médicaments dans le monde, en 2021, qui représentent au total un montant de 147,9 Md \$.

Sans surprise, les deux vaccins anti-COVID-19 fondés sur la technologie à ARNm se retrouvent en première et troisième positions pour un montant de 54,5 Md \$: **tozinaméran** (COMIRNATY® Pfizer/BioNTech) et **élasoméran** (SPIKEVAX® Moderna).

On constate ensuite l'importance des médicaments dits biologiques en l'occurrence, 4 anticorps monoclonaux qui se taillent la part du lion : **adalimumab** (HUMIRA®, AbbVie), **pembrolizumab** (KEYTRUDA®, Merck & Co.), **ustékinumab** (STELARA®, Johnson & Johnson) et **nivolumab** (OPDIVO®, Bristol Myers Squibb). Leurs ventes cumulées représentent fortuitement le même montant que les ventes des 2 vaccins désignés ci-dessus 54,6 Md \$, au total.

Les 4 autres molécules (un antinéoplasique, un anticoagulant, un antiviral anti-HIV et un hypoglycémiant) représentent 38,7 Md \$.



Les 10 médicaments les plus vendus d'après Urquhart (2022)

Pfizer devient numéro 1 mondial des entreprises pharmaceutiques avec un chiffre d'affaires (CA) de 72 Md \$, chiffre largement dopé par les ventes de son vaccin ARNm. Pour mémoire, son CA, en 2020, était de 42,5 Md \$. Novartis recule à la troisième position. Sanofi reste 8^e dans ce classement.

En savoir plus ?

Urquhart L. Top companies and drugs by sales in 2021. Nature Reviews Drug Discovery 2022; 21: 251.
doi: <https://doi.org/10.1038/d41573-022-00047-9>

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

Coup de cœur

LES PROTEINES DE FUSION BIMODULAIRES, UN OUTIL THERAPEUTIQUE POLYVALENT POUR REDIRIGER UNE REPOSE ANTICORPS PREEXISTANTE CONTRE LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR VERS DES CELLULES CIBLES DEFINIES.

Les anticorps monoclonaux sont à présent très utilisés, en particulier pour le traitement des cancers. Leur fabrication, en général réalisée en cellules eucaryotes pour permettre des modifications post-transcriptionnelles indispensables à leur activité, reste coûteuse, limitant le nombre de patients traités.

Gamain et coll. (2022) décrivent une nouvelle méthode d'immunothérapie permettant de détourner les anticorps dirigés contre le virus d'Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) vers des antigènes de cellules cibles, par exemple tumorales. Des bactéries recombinantes, *Escherichia coli* SHuffle, produisent des protéines de fusion bimodulaires (BMFP, acronyme anglais pour *bimodular fusion proteins*) formées d'une fraction nanocorps (fragment d'anticorps composé d'un seul domaine d'anticorps variable sans fraction Fc) ou scFv (pour *single-chain Fv*), forme dite simple chaîne, structure associant les deux domaines variables des immunoglobulines (Ig) en une protéine, dirigée contre un antigène exprimé à la surface de cellules cibles, fusionnée à la protéine p18 de l'EBV (issue du cadre de lecture ouvert BRFR3). Celle-ci recrute des IgG anti-p18 circulantes chez les sujets porteurs d'EBV (> 95 % de la population générale) (Figure 1). L'opsonisation des cellules cibles revêtues de BMFP induit leur destruction médiée par les anticorps.

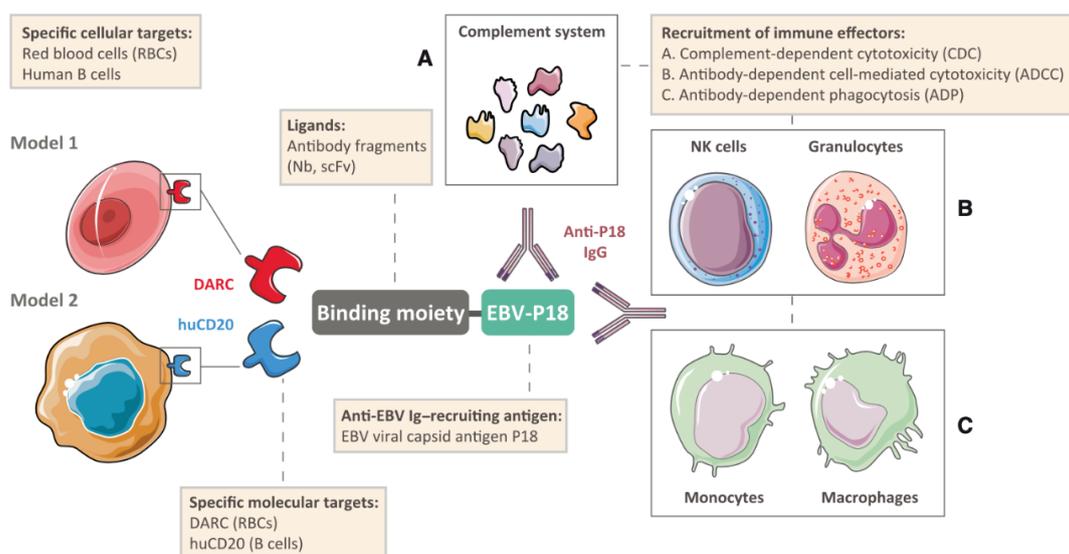


Figure 1. Modes d'action conceptuels des BMFP. La protéine p18 de l'EBV est liée à une structure sur laquelle se lient les antigènes des cellules cibles. Les anticorps anti-p18 se fixent sur la protéine p18 et déclenchent le recrutement des cellules effectrices immunitaires par différents mécanismes (A, B et C) et induisent la destruction des cellules cibles.

Les auteurs ont développé deux modèles (Figure 1). Le premier est constitué d'un dérivé de la protéine p18 fusionné avec un nanocorps dirigé contre les érythrocytes. Dans le second modèle, la protéine p18 a été fusionnée avec un scFv dirigé contre le CD20 humain qui est exprimé sur la plupart des lymphocytes B. Après des essais *in vitro* avec des cellules de lymphome de Burkitt, des souris immunisées contre la protéine p18 et porteuses de cellules tumorales huCD20⁺ ont été traitées par des BMFP, permettant d'obtenir non seulement une survie accrue, mais également une rémission totale du cancer chez certains animaux.

Les auteurs concluent que les BMFP dérivées de l'EBV pourraient constituer une nouvelle génération d'immunothérapie d'un intérêt majeur, permettant de rediriger une réponse anticorps préexistante de l'EBV vers des cellules cibles définies.

En savoir plus ?

1. Gamain B, Brousse C, Rainey NE, Diallo BK, Paquereau C-E, et al. Sci Adv 2022 Feb 11; 8(6): eabl4363. doi: [10.1126/sciadv.abl4363](https://doi.org/10.1126/sciadv.abl4363).
2. Lu RM, Hwang YC, Liu I-J, Lee CC, Tsai HZ, Li HJ, Wu HC. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. J Biomed Sci 2020; 27(1): 1–30. doi:[10.1186/s12929-019-0592-z](https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z)
3. Diebolder CA, Beurskens FJ, de Jong RN, Koning RI, Strumane K, et al. Complement is activated by IgG hexamers assembled at the cell surface. Science 2014; 343: 1260–63. doi: [10.1126/science.1248943](https://doi.org/10.1126/science.1248943)
4. Richards JO, Karki S, Lazar GA, Chen H, Dang W, Desjarlais JR. Optimization of antibody binding to FcγRIIIa enhances macrophage phagocytosis of tumor cells. Mol Cancer Ther 2008; 7: 2517–27. doi: [10.1158/1535-7163.MCT-08-0201](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0201)
5. Di Gaetano N, Cittera E, Nota R, Vecchi A, Grieco V, et al. Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab in vivo. J Immunol 2003; 171: 1581–87. doi: [10.4049/jimmunol.171.3.1581](https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.3.1581)
6. Casan JML, Wong J, Northcott MJ, Opat S. Anti-CD20 monoclonal antibodies: Reviewing a revolution. Hum Vaccines & Immunotherapeutics 2018; 14:2820–41. doi: [10.1080/21645515.2018.1508624](https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1508624)

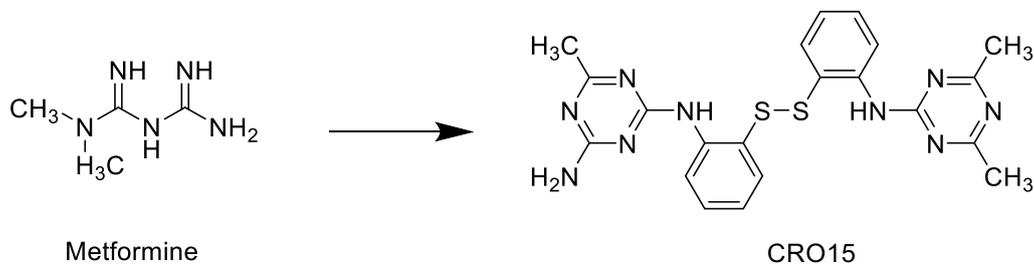
Rédacteur/Contact : Agnès GAUTHERET-DEJEAN (agnes.gautheret@aphp.fr)

UN DERIVE DE LA METFORMINE CONTRE LES MELANOMES

L'équipe de Stéphane Rocchi (Étude de la différenciation mélanocytaire appliquée au vitiligo et au mélanome : du patient aux mécanismes moléculaires, située au Centre méditerranéen de Médecine moléculaire – C3M – à Nice), en collaboration avec Rachid Benhida (Université Côte d'Azur, Nice, et Institut de Chimie de Nice, Université Nice Sophia Antipolis), vient de publier une étude visant à développer un dérivé de la metformine contre les formes agressives des mélanomes [1].

Lors de précédentes études [2, 3], cette équipe avait démontré que cet antidiabétique était capable d'induire la mort de cellules tumorales en culture, dont des cellules issues de mélanomes, ainsi que dans divers modèles tumoraux. En revanche, la metformine ne montrait peu, voire pas, d'effets lorsqu'elle était administrée à des patients, la dose requise étant trop importante.

Ces chercheurs ont donc développé une molécule dérivée de la metformine, CRO15, afin d'obtenir un effet anticancéreux plus important chez les patients. Leur étude visait à explorer ses effets au niveau des cellules cancéreuses, et d'explorer ses mécanismes de fonctionnement.



d'après Jaune et al (2021)

Ils ont ainsi montré au travers de plusieurs expériences que CRO15 possède bien des effets anticancéreux sur des cellules de mélanome en culture, mais, fait intéressant, que la molécule s'avère active contre des cellules présentant des résistances à certaines thérapies ciblées, comme les inhibiteurs de BRAF, tels le vémurafénib ou le dabrafénib. L'équipe a observé que CRO15 active des mécanismes moléculaires au sein des cellules conduisant à leur autodestruction via deux processus : l'autophagie et l'apoptose, deux formes de mort cellulaire programmée, via l'activation des voies AMPK et p53.

In vivo, dans un modèle de carcinome de côlon, CRO15 induit la potentialisation de la réponse aux anti-PD1 en termes de survie et de croissance tumorale chez des souris immunocompétentes. L'analyse des populations immunitaires infiltrant la tumeur indique que CRO15 induirait une diminution des macrophages M2 dans ces tumeurs.

Les auteurs postulent enfin que ces données suggèrent qu'en plus de provoquer un effet cytotoxique dans les cellules cancéreuses, CRO15 serait capable de moduler la réponse immunitaire antitumorale pour favoriser l'élimination de la tumeur. Cette molécule serait donc un candidat prometteur dans le cadre de l'élaboration d'une nouvelle stratégie thérapeutique contre le mélanome et d'autres cancers solides.

En savoir plus ?

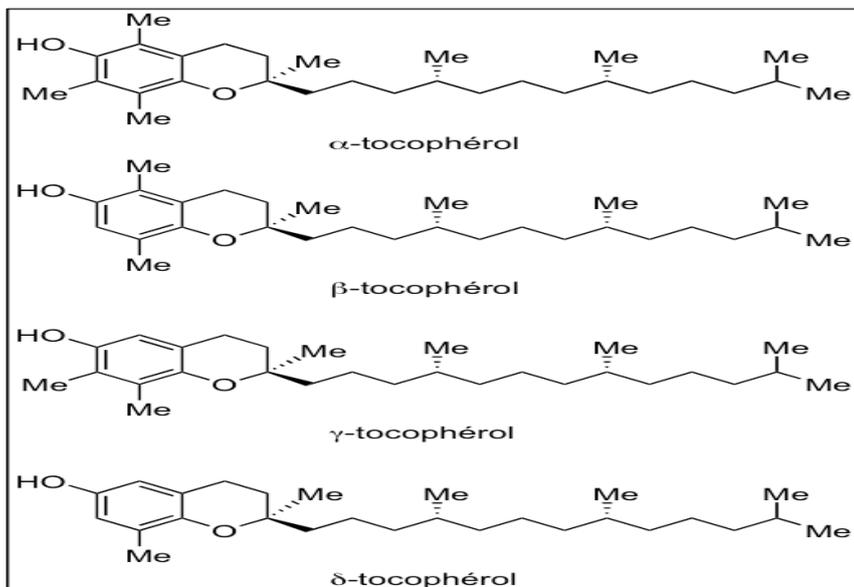
1. Jaune E, Cavazza E, Ronco C, Grytsai O, Abbe P, et al. Discovery of a new molecule inducing melanoma cell death: dual AMPK/MELK targeting for novel melanoma therapies. *Cell Death Dis.* 2021; 12(1): 64. doi: [10.1038/s41419-020-03344-6](https://doi.org/10.1038/s41419-020-03344-6)
2. Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. Metformine as an adjuvant for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016; 12: 2184-2195. doi: [10.1093/annonc/mdw410](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw410)
3. Morales DR, Morris AD. Metformin in cancer: treatment and prevention. *Annu Rev Med* 2015; 66: 29 doi: [10.1146/annurev-med-062613-093128](https://doi.org/10.1146/annurev-med-062613-093128)

Voir également : Longvert C et Larue L. BRAF : biologie et fonction.
<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18455.pdf>

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

VITAMINE E : 100 ANS DEJA !

La découverte de la vitamine E remonte à 1922. Elle fut premièrement décrite comme une substance hydrophobe alimentaire restaurant la fertilité des animaux et sa structure fut déterminée en 1938. Assez rapidement, elle fut reconnue comme antioxydante. Il fallut plus de 55 ans pour comprendre ses rôles au sein des membranes cellulaires et les travaux de Fukuzawa, en 1977, pour affiner le rôle des chaînes isoprénoïdes. Dans les années 2000 - 2010, grâce à l'usage de sondes, sa localisation exacte dans les membranes fut entreprise, mais celle-ci fait encore l'objet de travaux très récents. La vitamine E apparaît aujourd'hui comme un micronutriment essentiel à la santé humaine. La vitamine E comprend aussi bien les tocophérols, les tocotriénols et elle est l'objet de recommandations en tant qu'apport nutritionnel d'importance. Les actions reconnues et validées sont ses actions contre les radicaux libres, dans le développement embryonnaire, la prévention des maladies cardiovasculaires ; elle est utilisée en complément de chimiothérapies et active dans la lutte contre les pathologies liées au vieillissement. On pourra également citer un rôle d'antioxydant dans les formulations cosmétiques.



Tocophérol d'après <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Tocophérol>

De nombreuses recherches récentes se focalisent sur la recherche de nouvelles sources alimentaires riches en vitamine E et ses dérivés dans les fruits d'Amazonie, dans les champignons et les plantes méditerranéennes. D'autres recherches se poursuivent sur l'amélioration des techniques d'extraction durables, afin de trouver des profils nouveaux de tocophérols et tocotriénols. Malgré la richesse et la diversité des travaux publiés (plus de 18 000 depuis 1990, sur la vitamine E), de nombreuses questions restent en suspens.

Les recherches futures vont porter sur les tocotriénols, les dérivés de vitamine E et les rôles des métabolites de la vitamine E sur des cibles biologiques d'intérêt.

En savoir plus ?

Niki E. Lipid oxidation that is, and is not, inhibited by vitamin E: Consideration about physiological functions of vitamin E. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021; 176: 1–15.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.001>

Atkinson J, Marquardt D, DiPasquale M, Harroun T. From fat to bilayers: Understanding where and how vitamin E works. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021; 176: 73–79.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.015>

Shahidi F, Pinaffi-Langley ACC, Fuentes J, Speisky H, de Camargo AC. Vitamin E as an essential micronutrient for human health: Common, novel, and unexplored dietary sources. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021; 176: 312–321.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.025>

Brigelius-Flohé R. Vitamin E research: Past, now and future, *Free Radical Biology and Medicine*. 2021; 177: 381–390.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.10.029>

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

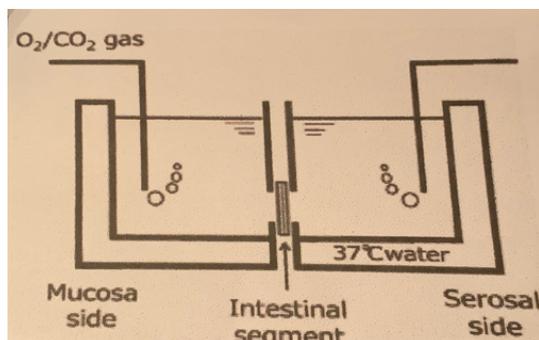
Mise au point

PREVISION DE L'ABSORPTION DIGESTIVE DE SUBSTANCES ACTIVES IN VITRO

L'estimation de quantité susceptible d'être absorbée par voie digestive est importante pour sélectionner une substance potentiellement administrable par voie orale. Elle est évaluée classiquement par ses propriétés de solubilité et la perméabilité à travers les membranes. Cette étude [1], conduite par des chercheurs de Novartis, pointe les difficultés à évaluer l'absorption digestive par des méthodes *in vitro* pour certains produits de structure atypique. En effet, l'étude des structures moléculaires peut permettre de prédire l'absorption par diffusion passive, notamment en appliquant la règle des « cinq » de Lipinski [2] : 1) une masse moléculaire inférieure ou égale à 500 Da ; 2) pas plus de dix sites accepteurs d'hydrogène ; 3) pas plus de 5 sites donneurs d'hydrogène ; 4) un coefficient de partage octanol/eau (logP) inférieur ou égal à 5 ; 5) flexibilité du substrat,

c'est-à-dire un nombre de « rotules » inférieur ou égal à 5, pour les substances facilement absorbables. Or, cette règle est en défaut si un ou plusieurs des paramètres diffèrent, par exemple pour les protéines, ou les produits comportant de nombreux sites donneurs ou accepteurs de protons. L'étude de la diffusion à travers des membranes cellulaires dans des dispositifs de type chambres bicompartimentales de Ussing aboutit à des sous-évaluations des valeurs de la perméabilité apparente (P_{app}) par rapport aux mesures de la fraction absorbée (F_a) *in vivo*.

Chambre de Ussing (ci-dessous) :



En outre de multiples interactions peuvent apparaître dans ces modèles, notamment : adsorption sur le matériel, limitée par ajout de sérum albumine (BSA) dans le compartiment accepteur, piégeage dans les lysosomes, réduit par l'apport d'un inhibiteur de la H/K-ATPase la bafilomycine A1 ajoutée dans les deux compartiments donneur et accepteur. Pour les membranes cellulaires, les classiques Caco2, qui peuvent interférer par absorption ou transporteurs d'efflux, sont remplacées par une lignée de MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*) manifestant moins ces inconvénients.

Les travaux portent sur deux produits actifs dans la sclérose en plaques (siponimod, fingolimod), l'eltrombopag (analogue de la thrombopoïétine), l'amiodarone, la rifampicine, et la névirapine (antiviral) pour lesquels de larges discordances ont été observées entre les perméabilités mesurées *in vitro* et leur absorption orale, en étudiant l'influence de la bafilomycine et de la sérum-albumine.

Les résultats de cette vaste recherche montrent que, pour tous les produits, la perméabilité apparente (P_{app}) augmente en présence de BSA et de bafilomycine, plus ou moins en fonction de leur P_{app} de départ. L'ajout de liposomes dans le compartiment receveur augmente significativement la P_{app} de l'amiodarone et de la névirapine.

L'évaluation de la perméabilité apparente sur des membranes cellulaires montre que c'est un paramètre clé dans les études ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion), dont elle est le point de départ, pour le développement de nouveaux médicaments. Si l'application de la règle des « cinq » de Lipinski permet d'évaluer de nombreuses molécules, celles de structure plus complexe nécessitent des méthodes de mesure adaptées, afin de réduire les effets de sous-évaluation des procédés classiques.

En savoir plus ?

[1] Huth F, Domange N, Poller B, Vapurcuyan A, Durrwell A, et al. Predicting Oral Absorption for Compounds Outside the Rule of Five Property Space. *J Pharm Sci* 2021; 110: 2562–2569. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.01.029>

[2] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* 2001 May 1; 46 (1-3) : 3-26 [http://doi:10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](http://doi:10.1016/s0169-409x(00)00129-0)

Rédacteur/Contact : Jean-Claude CHAUMEIL (jcchaumeil@gmail.com)