

PHARMASCOPE

N° 1 - OCTOBRE 2023



PHARMASCOPE
2023



TRAITEMENT
DU MYÉLOME
MULTIPLE :
ASSOCIATION
ENTRE JANSSEN ET
LE CHU DE LILLE

SYNAPCELL :
PRIX PÉPITE
INDUSTRIELLE
DE DEMAIN

ESSAIS
CLINIQUES :
L'UE TEND À
HARMONISER
SES
PROCÉDURES

**GSK et PFIZER :
EN PROCÈS POUR LE 1^{ER} VACCIN ANTI-VRS**



QU'EST CE QUE CE JOURNAL?

LE PHARMASCOPE EST UN JOURNAL À BUT NON LUCRATIF À DESTINATION DES ÉTUDIANTS EN PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE, ET À LONG TERME DE CEUX DE L'INTÉGRALITÉ DES FACULTÉS DE PHARMACIE DE FRANCE.

CELUI-CI REPREND LES ACTUALITÉS MAJEURES DU SECTEUR DE MANIÈRE INFORMATIVE ET DÉSINTÉRESSÉE, ET SE VEUT ÊTRE UN SUPPORT FIABLE ET ACCESSIBLE D'INFORMATION POUR LES ÉTUDIANTS DÉSIANT ENRICHIR LEUR CULTURE PHARMACEUTIQUE.

LE JOURNAL, À PARUTION MENSUELLE, S'ATTACHE À TRAITER DE POINTS IMPORTANTS DANS L'ÉVOLUTION DU SECTEUR, ET ÉGALEMENT DE SUJETS DONT LA CONNAISSANCE, MÊME SOMMAIRE, EST INHÉRENTE À UNE BONNE INTRODUCTION DANS LE MONDE INDUSTRIEL.

LE PHARMASCOPE EST ENFIN UNE INTERFACE SUR LAQUELLE LES ÉTUDIANTS POURRONT, À TERME, DÉCOUVRIR DES RETOURS D'EXPÉRIENCE DE CERTAINS PROFESSIONNELS, LEUR PARCOURS, LEURS CONSEILS, AINSI QUE DES OFFRES DE STAGE ADAPTÉES À LEURS BESOINS.

LES INFORMATIONS FIGURANT DANS LE PHARMASCOPE SONT ISSUES DE SOURCES SCIENTIFIQUES FIABLES ET CONVERGENTES, DISPONIBLES À LA FIN DE L'ÉDITION. NÉANMOINS CE JOURNAL EST RÉALISÉ DE MANIÈRE BÉNÉVOLE PAR DES ÉTUDIANTS EN PHARMACIE, AINSI LA PARFAITE EXACTITUDE DES RENSEIGNEMENTS ET DES EXPLICATIONS NE PEUT ÊTRE GARANTIE.

SI VOUS AVEZ DES QUESTIONS OU DÉSIREZ APPARAÎTRE DANS UNE ÉDITION DU PHARMASCOPE, NOUS VOUS PRIONS DE BIEN VOULOIR NOUS CONTACTER À L'ADRESSE SUIVANTE: AXANDRE.DUBOIS.ETU@UNIV-LILLE.FR , OU AU 06 03 57 46 21.

NOUS TENONS À REMERCIER MME MOUNIRA HAMOUDI ET LE PR REBECCA DEPREZ, CO-RESPONSABLES DE LA FILIÈRE INDUSTRIELLE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE, POUR LEUR SOUTIEN POUR LE PROJET ET LEUR DISPONIBILITÉ.

NOUS REMERCIONS ÉGALEMENT TOUS LES ÉTUDIANTS ET AUTRES INTÉRESSÉS DE PRENDRE LE TEMPS DE NOUS LIRE, ET VOUS INVITONS À NOUS FAIRE VOS RETOURS QUANT À VOS IMPRESSIONS VIS-À-VIS DU PHARMASCOPE. VOS AVIS CONSTRUCTIFS NOUS AIDERONT SANS DOUTE À PRODUIRE UN DOCUMENT D'UNE QUALITÉ TOUJOURS SUPÉRIEURE.

EN VOUS SOUHAITANT UNE EXCELLENTE LECTURE DE CE PREMIER NUMÉRO DU PHARMASCOPE,

VOS RÉDACTEURS,

AXANDRE DUBOIS, FANÉLIE IBLED ET NYABA TCHANA

SOMMAIRE

01

ACTUALITÉS

- Un climat de tension entre le géant américain Pfizer et le groupe britannique GSK 4
- Le CHU de Lille à l'origine d'une avancée mondiale dans le traitement du myélome multiple 6
- L'octocrylène : l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES) demande son retrait 8
- Harmonisation européenne des procédures d'essais cliniques 10
- SynapCell : prix de la pépite industrielle de demain
Harmonisation des essais cliniques 12

FOCUS ENTREPRISE :
HISTOIRE DU GÉANT
PHARMACEUTIQUE FRANÇAIS

→ page 16

02

03

AU COEUR DE L'INNOVATION:
L'AVENIR EN NANOPARTICULES

→ page 20

A LA UNE: LA NASH

→ page 26

04

ACTUALITÉS





PHARMASCOPE

2023



RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS

GSK ET PFIZER UN CLIMAT DE TENSION

Le laboratoire GSK (GlaxoSmithKline) a annoncé porter plainte contre l'entreprise Pfizer pour "violation de brevet" dans le cadre de la commercialisation de son vaccin Abrysvo.

Le VRS, ou Virus Respiratoire Syncytial, est un virus respiratoire hautement contagieux entraînant une symptomatologie grippale bénigne chez la majorité des malades. Néanmoins, celle-ci peut être aggravée chez les personnes fragiles, notamment les nouveau-nés et les personnes âgées. Le VRS est l'origine la plus fréquente des cas de bronchiolite chez l'enfant et peut entraîner des insuffisances respiratoires graves chez le sujet âgé. Malgré la disponibilité de traitements antiviraux (Ribavirine), il n'existait jusqu'à présent aucun vaccin prévenant cette infection, faisant de celle-ci un enjeu de santé publique majeur.

Le mois de mai 2023 a été marqué par l'arrivée de deux nouveaux vaccins contre le VRS:

- Arexvy, conçu par GSK et autorisé par la FDA le 3 mai 2023;
- Abrysvo, commercialisé par Pfizer et autorisé par la FDA le 31 mai 2023.

Néanmoins le 2 août 2023, l'industrie pharmaceutique GSK s'est saisie de la justice et a attaqué le plus important laboratoire au monde pour violation de différents brevets émis par l'entreprise britannique.

Le plaignant indique: "Pfizer utilise sciemment et sans autorisation les inventions revendiquées par GSK dans Abrysvo". La plainte dénombre quatre violations de brevets déposés antérieurement à l'autorisation de mise sur le marché d'Arexvy, et décrit ce traitement comme étant "le résultat de plus de 15 ans de recherche et de développement par les scientifiques de GSK", tandis que les recherches de Pfizer auraient commencé "au plus tôt en 2013".

AREXVY ET ABRYSVO: DES SPÉCIALITÉS SI IDENTIQUES?



Bien que le vaccin de GSK soit arrivé le premier sur le marché pour les personnes âgées, Abrysvo a également obtenu fin août une indication chez la femme enceinte pour l'immunisation passive du nouveau-né jusqu'à 6 mois. Parmi les quelques différences que l'on peut constater entre les 2 spécialités, il est également important de mentionner la présence d'adjuvant chez GSK (améliorant la réponse immunitaire), et le caractère bivalent d'Abrysvo (immunisant ainsi contre les 2 sous-types A et B du VRS), bien que cette différence ne soit pas particulièrement observable lors des essais cliniques.

Un tribunal du Delaware aux États-Unis s'est saisi de l'affaire, la peine demandée comprend une compensation financière à verser par l'accusé au titulaire des brevets mentionnés, ainsi qu'une interdiction permanente de commercialiser son produit sur le territoire américain.

LE VRS: UN MARCHÉ SI IMPORTANT?

Les enjeux de ce conflit résident dans les données épidémiologiques disponibles à ce jour concernant le VRS. D'après le centre américain de contrôle et de prévention des maladies, ce virus entraînerait le décès d'entre 6000 et 10000 personnes de 65 ans et plus aux États-Unis chaque année, et entre 60 000 et 120 000 hospitalisations.

Cette incidence tend de plus à s'accroître avec le vieillissement de la population et la multiplication des comorbidités associées, telles que les maladies cardiaques, pulmonaires, ou du système immunitaire, qui présentent une susceptibilité plus importante à développer une infection grave au VRS.

Selon le Pr Peter Marks, directeur du centre de recherche et d'évaluation biologique de la FDA, ces vaccins constituent "une avancée importante en termes de santé publique afin de prévenir une maladie qui peut mettre la vie en danger".



Pr Peter Marks, FDA

Les deux entreprises ne sont néanmoins pas étrangères l'une à l'autre : en 2018, GSK acquiert le portefeuille de produits OTC (en vente libre) détenus par Pfizer (notamment Advil, Centrum, Caltrate), par l'intermédiaire de la création d'une coentreprise détenue majoritairement par le géant britannique. Celle-ci deviendra en 2022 Haleon, avec un chiffre d'affaires de presque 11 milliards de livres sterling durant cette année, soit un peu moins de 14 milliards de dollars.

HALEON

Selon des analystes, le marché des vaccins contre le VRS pourrait dépasser 10 milliards de dollars d'ici 2030 : de quoi faire de l'issue de ce conflit un indicateur important de la santé économique des deux entreprises pour les années à venir.



CHU DE LILLE

AVANCÉE MONDIALE DANS LE TRAITEMENT DU MYÉLOME MULTIPLE

Le CHU de Lille, en partenariat avec Janssen, inaugure une étude clinique de phase 2 pour l'utilisation d'anticorps bispécifiques dans le traitement du myélome multiple du sujet âgé.

L'hexagone est de nos jours reconnu dans le monde entier pour ses avancées scientifiques et sa thérapeutique de pointe dans le domaine de l'oncologie. Ainsi, le CHU de Lille, depuis de nombreuses années et particulièrement depuis l'annonce au 1er janvier 2020 du projet ONCOLille, est un moteur d'innovation dans les secteurs d'oncologie et notamment dans l'hémato-oncologie.

ONCOLille est un projet de restructuration des unités de recherche de pointe du campus scientifique de la métropole au sein d'un institut pluridisciplinaire (biologie, physique, chimie, bioinformatique...) , ayant pour but d'accélérer la recherche sur le cancer. Celui-ci se concentre particulièrement sur les résistances aux traitements et la dormance tumorale, ainsi que sur les nombreux cas de rechutes, tant d'événements qui mettent en péril le pronostic vital des patients par inefficacité des thérapies actuelles.



Locaux de l'institut OncoLille

C'est en ce sens que le centre hospitalo-universitaire, en partenariat avec Janssen, a annoncé en juillet la tenue d'un essai clinique national concernant une approche novatrice dans le traitement du myélome multiple, chez les patients de plus de 74 ans.

LE MYÉLOME MULTIPLE : UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE MAJEUR

Le myélome multiple (ou maladie de Kahler) est une hémopathie maligne caractérisée par une infiltration de plasmocytes clonaux dans la moelle osseuse, ce qui lui vaut son surnom de "cancer de la moelle osseuse".

Cet envahissement plasmocytaire entraîne une gammopathie monoclonale chez le patient, avec des immuno-globulines inefficaces et impliquant un grand risque infectieux.

Il est également important de mentionner que ces plasmocytes sécrètent une quantité importante d'OAF (Osteoclast Activating Factors), qui se caractérise par une fragilité osseuse chez les malades, ainsi qu'une capacité très importante de ces immunoglobulines à précipiter au niveau du rein, ayant pour conséquence l'apparition d'insuffisances rénales sévères.

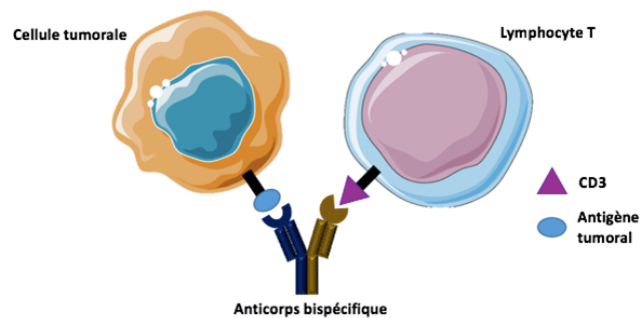
Selon les chiffres de l'institut national du cancer, on dénombre 5000 nouveaux cas de myélome multiple annuellement en France, faisant de celui-ci un enjeu important de santé publique.

UNE PRISE EN CHARGE ENCORE INCOMPLÈTE

Aujourd'hui, ce cancer est traité par 2 classes majeures: les inhibiteurs du protéasome (Bortezomib, Carfilzomib), et certains immunosuppresseurs tels que le thalidomide. On distingue également d'autres classes telles que les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs d'histone désacétylase. Néanmoins un grand marché reste ouvert à ce jour, dû notamment aux effets indésirables importants engendrés par ces traitements et à la tolérance induite par les inhibiteurs du protéasome, rendant leur efficacité limitée dans le temps.

C'est dans ce contexte que s'inscrit l'arrivée des anticorps bispécifiques, dans le traitement du myélome multiple chez le patient de plus de 65 ans.

Le principe de cette immunothérapie, de plus en plus étudié ces dernières années dans de nombreuses indications oncologiques, est d'assurer une reconnaissance antigénique d'une part des cellules immunitaires (en général le CD3), et d'autre part de la cellule cancéreuse.



Fonctionnement de la thérapie par anticorps bispécifiques

Capucine Baldini et Stéphane Champiat, Les anticorps bispécifiques, Gustave-Roussy, 2018

Cette double reconnaissance permet donc au système immunitaire de reconnaître ces cellules comme "non-soi", et ainsi d'engendrer la lyse de ces cellules clonales.

Selon Salomon Manier, médecin et investigateur principal de l'étude:

"L'ENJEU MÉDICAL [DES ANTICORPS BISPÉCIFIQUES] POUR LES PATIENTS EST MAJEUR, EN L'ABSENCE ACTUELLE DE TRAITEMENT PERMETTANT UNE GUÉRISON".

En France, 74 patients répartis au sein de 30 centres investigateurs pourront profiter de cette étude. Ce nouveau traitement est administré par voie sous-cutanée, mais les détails du protocole de l'étude ne sont pas encore publiés.

La tenue d'un essai clinique comme celui-ci fait rayonner l'expertise des différents centres hospitaliers à l'internationale, et confirme encore la place de la France en tant que leader mondial d'innovation dans le domaine de l'oncologie.

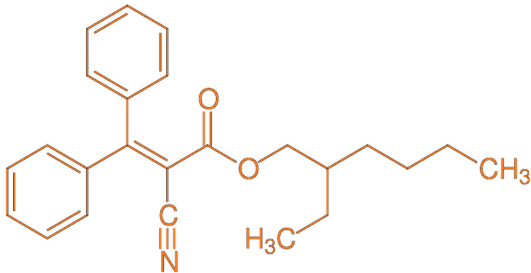




OCTOCRYLÈNE

L'ANSES DEMANDE SON RETRAIT

L'octocrylène est un composé chimique organique largement utilisé dans l'industrie des produits solaires et de soins de la peau en raison de ses propriétés de protection contre les rayons UV du soleil. Il appartient à la classe des filtres solaires organiques, ce qui signifie qu'il absorbe les rayonnements UV nocifs et les convertit en chaleur, protégeant ainsi la peau contre les dommages causés par le soleil.



Structure chimique de l'octocrylène

Voici quelques caractéristiques de ce composé :

- Comme évoqué précédemment, l'octocrylène protège contre les UVA et UVB. Les rayons UVB sont responsables des coups de soleil tandis que les rayons UVA contribuent au vieillissement prématuré de la peau.
- Il a une bonne stabilité chimique. En effet, il conserve son efficacité après avoir été exposé à la lumière du soleil. Ainsi, il offre une protection durable.
- L'octocrylène est très polyvalent. Il est retrouvé dans de nombreux produits de soins de la peau et de protection solaire disponibles sur le marché. Nous retrouvons par exemple des crèmes solaires, des baumes à lèvres, des produits de maquillage, produits pour la peau et pour les cheveux.

De nombreuses marques, bien connues dans l'industrie des soins de la peau et de la protection solaire, incluent de l'octocrylène dans leurs produits. Ces marques peuvent être trouvées dans les pharmacies, les magasins de produits de beauté, en ligne et dans de nombreux autres points de vente.

Cependant, depuis plusieurs années, ce composé est au centre des préoccupations. Cette substance chimique utilisée comme filtre UV est pointée du doigt pour ses effets néfastes sur l'environnement.

LA COMPOSITION DES PRODUITS SOLAIRES POURRAIT BIENTÔT CHANGER.

En juillet 2023, l'Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSES) a soumis au gouvernement une demande visant à restreindre l'utilisation de l'octocrylène. Cette démarche est motivée par les préoccupations concernant ses effets nocifs sur l'environnement, en conformité avec le règlement européen REACH.

Qu'est ce que le REACH ?

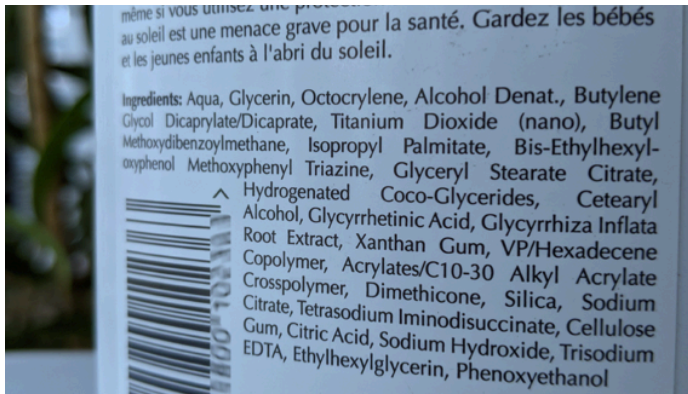
Le REACH, entré en vigueur en 2007, est un règlement mis en place par le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne. Il vise à assurer que les produits chimiques utilisés dans l'Union européenne ne présentent pas de danger pour la santé humaine ni pour l'environnement.

L'OCTOCRYLÈNE EST SOUPÇONNÉ DE CAUSER DES DOMMAGES SIGNIFICATIFS AUX ÉCOSYSTÈMES MARINS

Ce composé n'est ni biodégradable, c'est-à-dire susceptible d'être décomposé par les organismes vivants, ni bioaccumulable, ou susceptible de s'accumuler dans la chaîne alimentaire.

Près de 14 000 tonnes de produits solaires se répandent chaque année dans les océans.

En effet, les protections solaires seraient une des causes à l'origine de la destruction des coraux. Les polypes se trouvant sur les coraux et la ponte des œufs sont perturbés par ces substances chimiques.



Sur l'étiquette, les ingrédients sont mentionnés par ordre décroissant selon leur concentration dans le produit solaire

En conséquence, il a été interdit dans certaines zones, notamment dans les îles Palaos près des Philippines, dans l'archipel d'Hawaï ou encore dans les parcs naturels du Mexique, en raison de ses effets préoccupants sur l'environnement marin.

Afin de ne pas troubler les récifs en détruisant les coraux, des laboratoires BIO ont développé les crèmes minérales. La crème va former une barrière physique qui va rester à la surface de la peau sans la pénétrer et qui va protéger des UV en les réfléchissant.

Ces nouveaux produits solaires sont inoffensifs pour les organismes marins, mais également inoffensifs pour nous. Le principe actif des crèmes chimiques pénètre la peau, ce n'est pas le cas des crèmes minérales.

Il existe par ailleurs des préoccupations quant à la possibilité que l'octocrylène puisse avoir des effets cancérigènes.

En 2021, des chercheurs français et américains ont découvert que lorsque l'octocrylène est exposé à l'air après l'ouverture d'un tube de crème solaire, il peut se transformer en une substance appelée **benzophénone**, qui est classée comme un perturbateur endocrinien particulièrement dangereux.

Cette transformation peut se produire lorsqu'elle est en contact avec la peau et elle est associée à des risques, notamment le déclenchement de dermatites (inflammations de la peau).

De plus, la benzophénone peut perturber les fonctions thyroïdiennes et avoir un impact sur le développement des organes reproducteurs, selon les explications fournies par l'un des chercheurs impliqués dans l'étude.

D'autres examens sur ses risques potentiels sur la santé sont en cours.





ESSAIS CLINIQUES

HARMONISATION DES PROCÉDURES A L'ÉCHELLE EUROPÉENNE

Les essais cliniques, également appelés Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) constituent une étape clef dans le dossier de demande d'AMM. Cela explique le nombre et la rigidité des procédures qui entourent cette étape qui sont encadrées en France par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP). Ainsi, pour améliorer le suivi et la conformité des essais cliniques réalisés dans les différents pays, l'Union Européenne a décidé d'harmoniser ses procédures d'essais cliniques. Depuis 2004 déjà, la directive 2001/20/CE (EU-Clinical Trial Directive = EU-CTD) régissant la conduite de ces dernières a largement contribué à la protection des patients dans les RIPH. Cependant, s'agissant d'une directive, elle n'a pas un caractère obligatoire ce qui a pour conséquence que tous les promoteurs ne s'y conforment pas.

Le nouveau règlement européen 536/2014 (EU-Clinical Trial Regulation = EU-CTR) adopté en mai 2014, est donc entré en vigueur le 31 janvier 2022 et remplace la directive 2001/20/CE.

LES DELAIS VERS LA TRANSITION

Cette transition de la directive vers le règlement se déroule par étapes sur 3 ans, depuis son entrée en vigueur jusqu'au 31 janvier 2025

- Du 31 janvier 2022 au 31 janvier 2023 : les promoteurs avaient la possibilité de soumettre leurs essais cliniques dans le cadre juridique de l'EU-CTD ou de l'EU-CTR. Ainsi, leurs demandes d'essais cliniques pouvaient être réalisées au choix sur le portail national ou sur le portail européen.
- À compter du 31 janvier 2023: toutes les demandes d'essais cliniques doivent être soumises au CTR de l'UE. Toutefois, les demandes ayant été approuvées avant le 21 janvier 2023 peuvent continuer à se conformer à l'EU-CTD jusqu'au 31 janvier 2025.
- À partir du 31 janvier 2025: tous les essais cliniques devront être réglementés dans le cadre de l'EU-CTR, y compris les essais cliniques en cours ayant été approuvés au titre de la directive.

De cette manière, au 31 janvier 2025, les essais cliniques devront tous être basculés vers le CTIS conformément au règlement.



Message d'alerte affiché sur le site EudraCT

Qu'est ce que le CTIS ?

Le CTIS (Clinical Trial Information System) est le portail qui a été mis en place par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour seconder la réglementation. Il permettra de centraliser les informations des essais cliniques de l'ensemble des 27 États membres de l'Union européenne (UE) auxquels s'ajoutent Islande, Liechtenstein et Norvège, en tant que pays signataires du traité de l'Espace Economique Européen (EEE). Ces bases de données seront accessibles aux autorités compétentes de ces 30 pays, aux promoteurs, ainsi qu'au grand public à travers trois espaces numériques différents. Le CTIS remplacera de manière définitive Eudra-CT, le portail utilisé sous la directive 2001/20/CE, au 1er janvier 2025.

Cela dit, le passage centralisé par l'Union Européen n'exempte pas la soumission de demande au niveau national. Ainsi, le promoteur devra recevoir une double évaluation positive de la part des autorités de santé européennes qui valident le protocole de la recherche et les documents scientifiques sur le médicament à l'essai, puis de la part du comité de protection des personnes national qui s'assureront de la sécurité des participants à l'essai, les modalités de recrutement des patients, la lisibilité de l'information fournie, l'adéquation du lieu de recherche ou encore la formation des investigateurs. La Commission européenne est à la tête de la bonne mise en application de ce nouveau règlement.

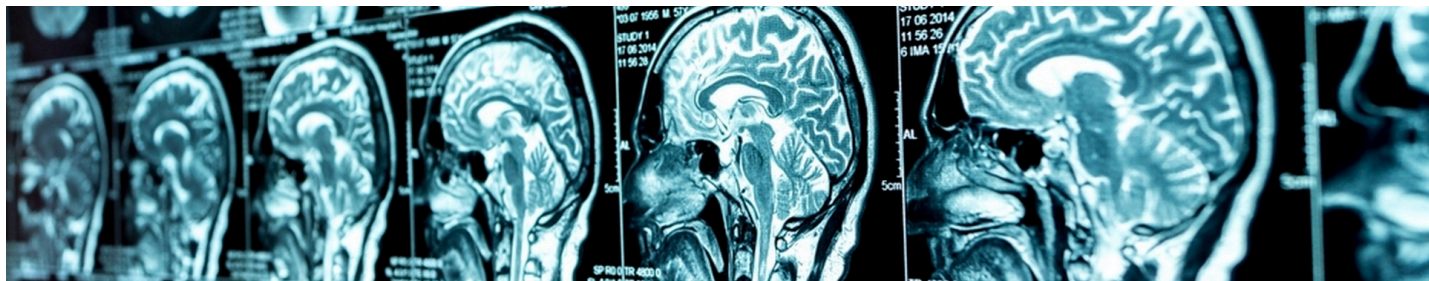
GAGNER EN EFFICACITE

L'un des souhaits majeurs de cette réglementation est de fluidifier les procédures administratives et réduire les temps d'attente pour les réponses. Les États membres s'engagent à statuer sur la validité de l'essai clinique en maximum 2 mois. Dans le cas contraire, l'essai sera automatiquement considéré comme accepté si aucune réponse n'a été donnée après ce délai. Cela constitue un point essentiel dans cette réforme.

Aujourd'hui, en France, le temps d'attente moyen pour obtenir cette autorisation pour les thérapies géniques est l'un des plus longs d'Europe : neuf mois alors qu'elle est de trois mois en Belgique et quatre mois en Espagne (JO du Sénat du 22/03/2018). Ces longs délais ont un retentissement sur les bénéfices de l'entreprise qui pour chaque jour de recherche perd du temps de brevet, mais aussi sur les patients pour qui ils constituent une perte de chance par retard de leur accès à ces traitements innovants.

En plus de permettre une plus grande transparence vis-à-vis de ces essais, cette initiative a pour but de rétablir la compétitivité de l'UE en matière de recherche clinique en réduisant les exigences administratives, et ainsi redynamiser la recherche clinique en Europe.





SYNAPCELL

PRIX DE LA PÉPITE INDUSTRIELLE DE DEMAIN

Le 25 mai 2023, l'entreprise SynapCell a reçu le prix de la "pépité industrielle de demain" lors de la deuxième étape de la tournée "Territoires & Industrie" organisée par L'Usine Nouvelle et La Gazette des communes qui s'est déroulée à Villard-Bonnot, près de Grenoble.

En effet, la France a vu disparaître nombre de ses usines au cours des cinquante dernières années, réduisant son PIB (produit intérieur brut) de 11 % (22% il y a 50 ans). Le cas de la France est presque unique en Europe, car des pays tels que l'Allemagne et l'Italie ont réussi à maintenir une empreinte industrielle considérablement plus forte. La réduction du nombre d'usines signifie également une perte de souveraineté pour la France, puisque de plus en plus de biens sont produits par d'autres nations.

L'attribution de ce genre de prix par une presse indépendante du milieu pharmaceutique montre encore le poids de ce secteur dans l'industrie française, et l'importance de sa stabilité pour la santé économique nationale.

QU'EST CE QUE SYNAPCELL ?

SynapCell est une jeune start-up fondée en 2005 par Corinne Roucard et Yann Roche. Elle est implantée en Isère et son siège social se trouve à Saint Ismier depuis 2018. L'équipe est actuellement composée de 38 collaborateurs, mais elle prévoit d'atteindre un effectif de 50 personnes d'ici à 2024.

Cette entreprise est spécialisée dans les pathologies du système nerveux central et plus particulièrement l'épilepsie.

QUELLES SONT SES ACTIVITÉS ?

L'approche in vivo des biomarqueurs EEG (ElectroEncéphaloGramme) que propose SynapCell est ce qui la rend unique. Cependant, un tracé EEG à lui seul ne permet pas de quantifier l'effet composé au fil du temps.

C'est pourquoi SynapCell a développé une plateforme de recherche rigoureuse et de pointe au sein du laboratoire. Cette plateforme prédictive in vivo englobe des méthodes de modélisation de haut niveau, des techniques d'enregistrement précises, un traitement du signal basé sur l'apprentissage profond et un savoir-faire spécifique conçu pour garantir des résultats exceptionnels et fiables au travail externalisé.



CUE®, LA SOLUTION DE SYNAPCELL POUR ÉVALUER SANS BIAIS L'EFFICACITÉ DES COMPOSÉS

Tout cela constitue Cue®, la solution de SynapCell pour évaluer sans biais l'efficacité des composés.

Le nom Cue® provient de la lettre « Q », signifiant Quantitatif. C'est aussi un jeu de mots issu de la musique, domaine qui est en fait plus proche de l'EEG qu'on pourrait le penser au premier abord. La technologie de base de SynapCell est en effet capable de détecter des ondes électriques spécifiques (biomarqueurs) provenant de réseaux neuronaux, comme le font les musiciens pour extraire les meilleurs échantillons d'une chanson.

Cue® est la plateforme de pharmacologie translationnelle in vivo. Elle a été spécialement conçue pour prédire l'efficacité chez l'humain des candidats médicaments à l'étape préclinique. Basée sur l'EEG et inspirée de la pratique clinique, Cue® est la combinaison intelligente des compétences spécifiques de l'équipe de SynapCell en neurosciences et techniques associées, de modèles cliniquement pertinents et de traitement intelligent du signal.



Applications de Cue®
SynapCell.com

QUEL EST LE MARCHÉ DE SYNAPCELL ?

SynapCell a choisi de s'orienter directement vers le marché américain. À lui seul, celui-ci constitue 50 % du chiffre d'affaires de l'entreprise.

En effet, la région nord-américaine affiche une avancée clinique majeure en raison des nombreuses initiatives stratégiques, des campagnes de sensibilisation et des lancements de nouveaux produits par les acteurs du marché.

De plus, l'approbation de médicaments par la FDA pour différentes tranches d'âge de la population contribue également à la croissance du marché pharmaceutique américain.

Par exemple, en août 2021, l'entreprise pharmaceutique UCB (Union Chimique Belge) a obtenu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis pour une extension d'indication de BRIVIACT® (brivaracetam), antiépileptique disponible sous forme de comprimés, de solution buvable et d'injection.

Cette extension d'indication permet désormais d'utiliser BRIVIACT® pour le traitement des crises partielles chez les patients âgés d'un mois et plus. Il s'agit d'une avancée significative puisque c'est la première fois que la formulation intraveineuse de BRIVIACT® est autorisée pour une utilisation chez des patients pédiatriques lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible.

En 2022, Synapcell a généré un chiffre d'affaires de 4 millions d'euros, soit une progression de 70% en un an. 90 % de ses activités sont tournées vers l'exportation (50 % de ses exportations vers l'Amérique du Nord, 40 % vers l'Europe, et 10 % vers le Japon et la Corée-du-Sud).

Cette expansion vers la croissance s'accompagne d'une stratégie visant à élargir la gamme de services de Synapcell pour englober un éventail plus large de maladies cérébrales. Traditionnellement axée sur l'épilepsie, l'entreprise a l'intention de diversifier ses domaines d'investigation pour inclure d'autres maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer.

COMMENT EXPLIQUE-T-ON CETTE CROISSANCE ?

Premièrement, cette croissance est expliquée par la solide réputation que l'entreprise SynapCell a acquise depuis 2005. En outre, elle a profité d'une reprise très vigoureuse de l'activité aux États-Unis à partir du printemps 2021, qui s'est maintenue à des niveaux élevés tout au long de l'année 2022.

Enfin, l'entreprise a élargi sa clientèle en attirant de nouveaux grands groupes pharmaceutiques en provenance d'Europe et du Japon. Les volumes de leurs contrats commerciaux sont en constante augmentation.

Cette expansion vers la croissance s'accompagne d'une stratégie visant à élargir la gamme de services de Synapcell pour englober un éventail plus large de maladies cérébrales.





HISTOIRE DU GÉANT
PHARMACEUTIQUE FRANÇAIS

FOCUS ENTREPRISE



SERVIER

UNE ENTREPRISE FRANÇAISE

Les laboratoires Servier® sont un groupe pharmaceutique français, fondé en 1954 par Jacques Servier, qui fut médecin et pharmacien. Fort de son expertise dans les domaines de l'oncologie et de la cardiologie, le groupe se hisse à la seconde place du classement des industries pharmaceutiques françaises, derrière Sanofi, en termes de chiffre d'affaires annuel. En effet selon les analystes indépendants de Statista Research Department, Servier aurait généré 4,9 milliards d'euros de chiffre d'affaires en 2021-2022, contre 43 milliards pour Sanofi.

Le laboratoire, bien que concentrant 97% de sa production de médicaments princeps et 51% de son budget R&D en France, exerce son activité dans plus de 150 pays à travers le monde, et est second dans le traitement de l'hypertension artérielle et quatrième en cardiologie.



Implantations de Servier dans le monde
Servier.com

Le groupe est dirigé de façon particulière: en effet, il a fait le choix d'être gouverné par une

fondation, la Fondation Internationale de Recherche Servier (FIRS), à but non lucratif et sans capital. Cela implique que les décisions majeures sont prises sans la pression actionnariale que subissent souvent les industries: Servier revendique ainsi une certaine indépendance dans sa gouvernance. Le groupe assure que les axes de développement peuvent donc se décider avec pour unique but l'amélioration de la santé publique.

Les laboratoires Servier sont, depuis leur création, à l'origine de nombreuses spécialités thérapeutiques sur le marché français et international. Parmi celles-ci, nous pouvons citer des antihypertenseurs tels que le Bipreterax (périndopril arginine + indapamide) ou le Cosimpriel (fumarate de bisoprolol + périndopril arginine), mais également des anticancéreux tels que le Muphoran (fotémustine) dans le mélanome et certaines tumeurs cérébrales malignes. Un autre exemple de délivrance plus courante est le Daflon, indiqué dans les problèmes de circulation veineuse inférieure ou pour les crises hémorroïdaires.

SERVIER, MAIS PAS SEULEMENT

Le laboratoire possède à 100% le génériqueur Biogaran, contraction de "BIOéquivalence GARANTie", créé en 1996 et extrêmement présent sur le marché français et africain.

Également producteur de certains compléments alimentaires et cosmétiques, Biogaran est le premier laboratoire de médicaments génériques en France.

Malgré ces succès, l'histoire de Servier est entachée par l'affaire du Médiator (Benfluorex), procès ayant éclaté en 2010 et toujours en cours aujourd'hui.

Celui-ci concerne la spécialité commercialisée par Servier en 1976, le Médiator, indiqué en tant qu' "adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale". Celui-ci fut par la suite prescrit (Hors AMM) à plusieurs millions de personnes en France, en raison de son effet coupe-faim, permettant aux individus de maigrir plus facilement.

Néanmoins et à la suite de ces nombreuses prescriptions, des inductions de valvulopathies et d'hypertensions artérielles furent recensées, et entraînèrent de plus en plus de morts à travers le pays.

Suite au lancement d'alerte d'Irène Frachon, pneumologue au CHU de Brest, l'opinion publique se saisit de l'affaire, et Servier est attaqué pour homicide involontaire, mise en danger de la vie d'autrui, escroquerie et escroquerie à l'assurance maladie.

Bien que l'entreprise fut reconnue coupable de tous ces chefs d'accusation à l'exception du dernier, l'assurance maladie fit appel à la décision, ce qui implique la réévaluation de l'ensemble des points encore aujourd'hui.



Irène Frachon, CHU de Brest

UNE RECHERCHE DYNAMIQUE DANS DIFFÉRENTS SECTEURS

Suite à cette affaire et en plus de ses deux aires thérapeutiques de prédilection, Servier s'est lancé depuis plusieurs années dans l'innovation au sein des secteurs des neurosciences et de l'immuno-inflammation.

Aujourd'hui, le pipeline Servier s'élève à 68 projets au total, dont 39 en développement.

Parmi les plus récents, la vorasidenib, inhibiteur de l'isocitrate déshydrogénase 1 et 2 (IDH1 / IDH2), a donné des résultats concluants en août dans une étude de phase 3, menée sur des patients atteints d'un gliome de grade 2 avec mutation IDH1 ou IDH2.

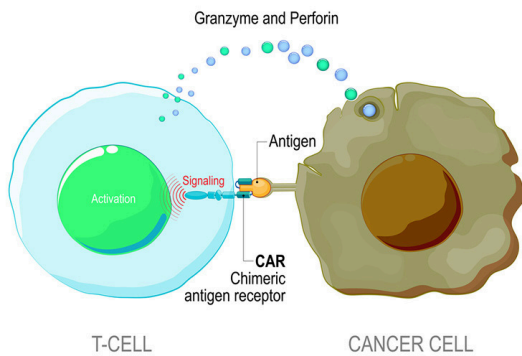
Aujourd'hui la prise en charge est essentiellement chirurgicale, ainsi l'apparition de thérapies ciblées comme celle-ci pourrait permettre de repousser la nécessité d'une intervention pour ces patients. En effet, le critère primaire étudié pour cette étude était la survie sans progression tumorale, qui a été améliorée en comparaison avec un placebo (en l'absence de comparateur cliniquement pertinent).

En plus de ces résultats prometteurs, la pharmacocinétique de la molécule permet une administration par voie orale, de quoi nourrir de grands espoirs dans l'amélioration du confort de vie des patients.

Dans la même aire thérapeutique, l'ivosidenib, inhibiteur d'IDH1, a obtenu son autorisation de mise sur le marché chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome ou d'une leucémie myéloïde aiguë à mutation IDH1, en association avec l'azacitidine, en 2022. Aujourd'hui le laboratoire tente d'élargir son indication à d'autres tumeurs solides par l'intermédiaire de nouvelles études cliniques.

Le laboratoire développe également de nouvelles thérapies par CAR-T cells (Chimeric Antigen Receptor T cells), telles que UCART19, dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë.

CAR T-cell therapy



Fonctionnement des CAR-T cells

Devin Golden, Alliance for Cancer Gene Therapy

Les laboratoires Servier sont donc responsables du développement au niveau mondial de cette forme pharmaceutique initialement développée par Collectis: l'entreprise française a par la suite alloué à Allogène le développement du produit sur le marché américain. Actuellement en phase 2, l'étude de ces nouvelles formes pharmaceutiques est de plus en plus courante, et les CAR-T cells pourraient à l'avenir former une classe omniprésente dans de nombreuses indications : celles-ci feront l'objet d'une rubrique dédiée dans une future édition du PharmaScope.

UNE ARRIVÉE EN NEUROSCIENCES

Servier est enfin en collaboration avec Oncodesign Precision Medicine pour le développement d'un potentiel first-in-class dans la maladie de Parkinson. Celui-ci, ayant donné de bons résultats en phase préclinique, est développé à l'aide de technologies de

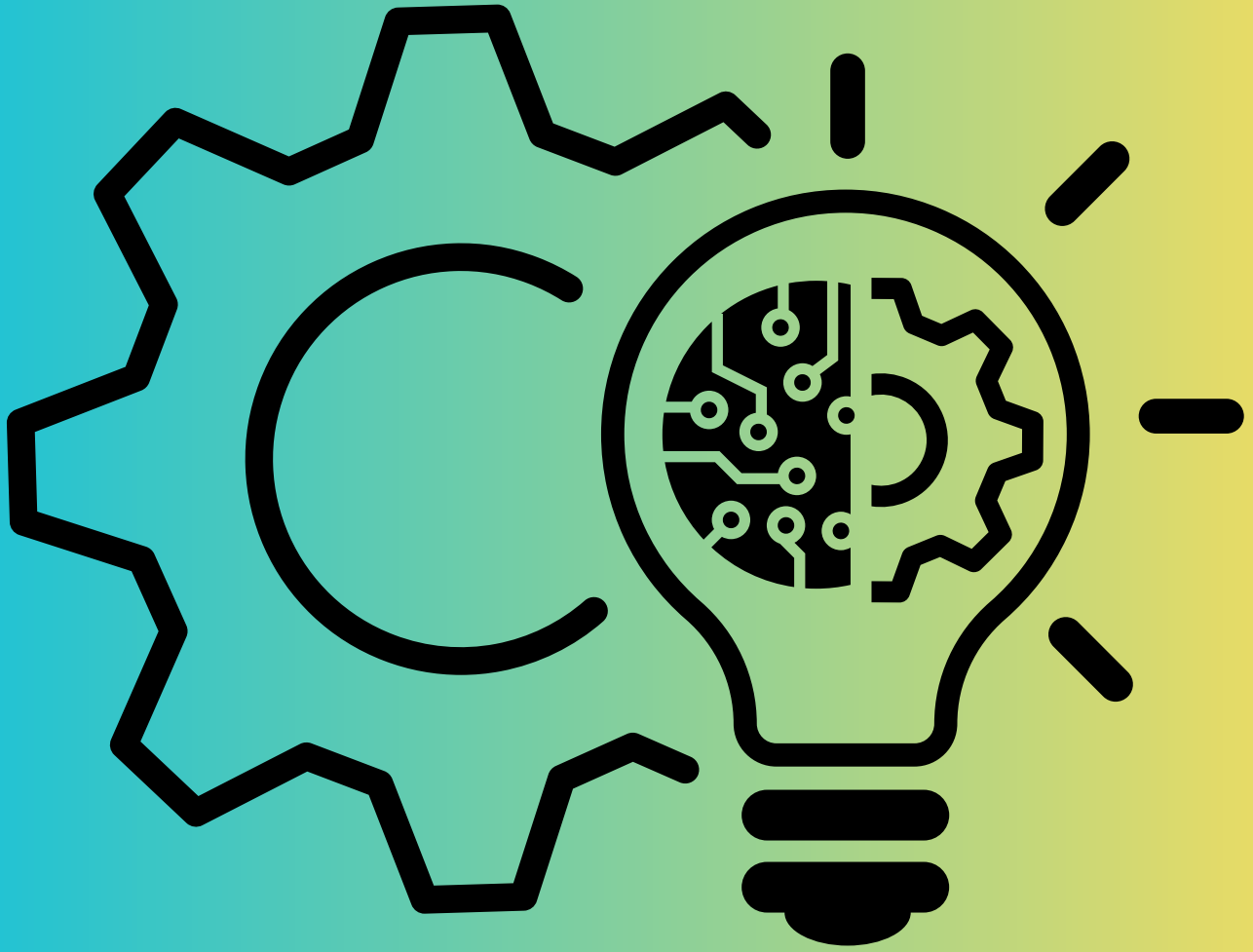
chimie médicinale exclusives de pointe, telle que Nanocyclix®, outil puissant permettant la macrocyclisation de petites molécules. Le produit développé par les deux entreprises est un inhibiteur de LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase 2), kinase dont la mutation est suspectée d'être à l'origine de l'accumulation d' α -synucléine dans le tissu cérébral, elle-même entraînant un contexte inflammatoire et la mort neuronale symptomatique dans la maladie de Parkinson.



SERVIER AUJOURD'HUI

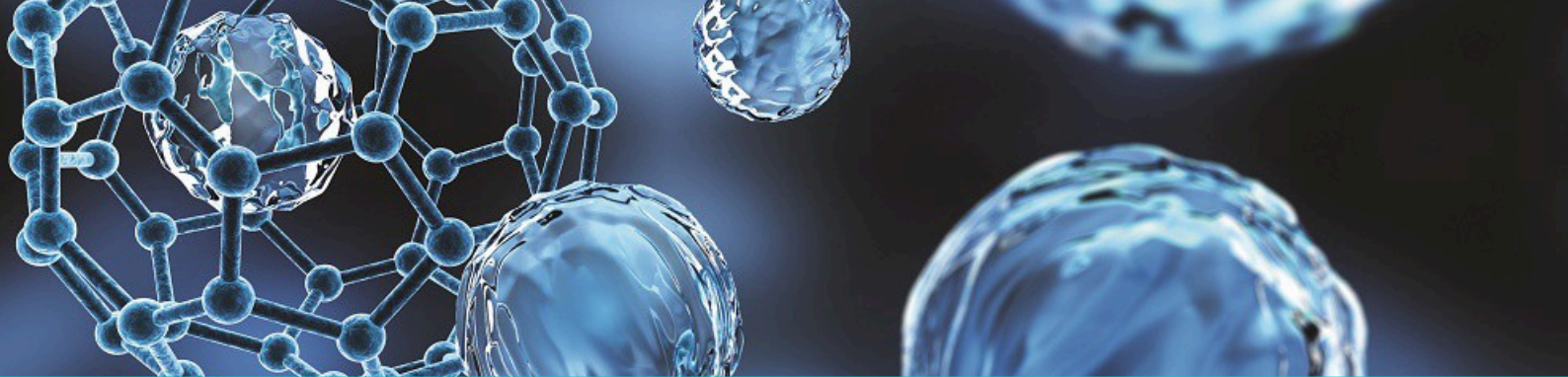
En définitive Servier diversifie ses champs d'expertise depuis plusieurs années en s'associant à des acteurs externes, stratégie qui permet au laboratoire de gagner en renommée dans le monde entier. L'entreprise française réinvestit chaque année plus de 20% de son chiffre d'affaires princeps en recherche et développement afin de toujours rester à la pointe de la science, dans un monde où les nouvelles technologies rendent l'innovation plus rapide que jamais.





**AU COEUR DE
L'INNOVATION**

**L'AVENIR EN
NANOPARTICULES**



NANOPARTICULES

AVENIR OU IMPASSE?

Les nanoparticules, de manière générale, sont de petits matériaux, de l'ordre de 1 à 100 nm de diamètre. Différentes classes de nanoparticules peuvent être distinguées en fonction de leurs caractéristiques morphologiques, dont découlent directement leurs propriétés physicochimiques. Ainsi, un même matériau se comportera différemment selon son diamètre particulaire, sa forme, ou encore sa charge, ce qui justifie de l'intérêt porté à ces vecteurs dans l'industrie pharmaceutique.

Les nanoparticules sont utilisées en pharmacie pour diverses applications. On les classe en catégories, notamment les nanoparticules à base de polymères, les nanoparticules solides (comme celles d'oxyde de fer, d'or et d'argent), les nanoparticules à base de carbone, les nanoparticules à base de lipides (liposomes), et les nanoémulsions. Elles sont utilisées pour la délivrance de médicaments, le diagnostic, la thérapie et d'autres applications médicales.

Les plus répandues sur le marché pharmaceutique aujourd'hui sont les liposomes: ceux-ci sont constitués d'une bicouche phospholipidique et de cholestérol, et servent notamment à transporter des principes actifs insolubles (hydrophobes). De nombreuses spécialités, telles que l'amphotéricine B liposomale (Ambisome), utilisent depuis plusieurs années ce vecteur pour améliorer la pharmacocinétique de leur molécule.

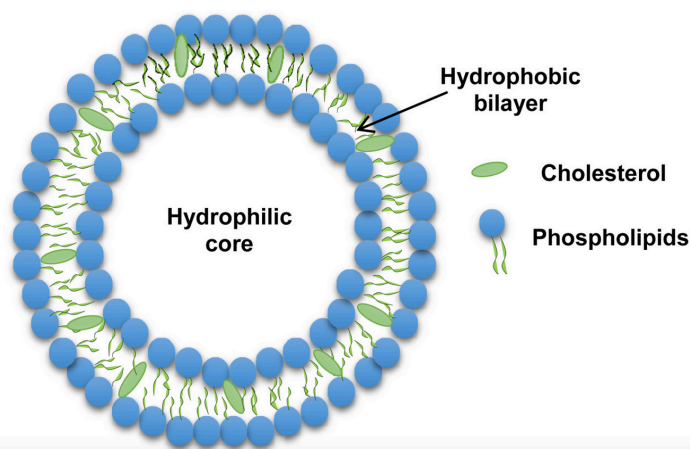


Fig 1: Structure des liposomes

Hamdi Nsairat et al

Les nanoparticules sont de manière générale composées de 3 couches distinctes:

- La couche de surface, qui peut être fonctionnalisée à l'aide de molécules, surfactants, polymères ou autres;
- La couche de protection, dans un matériau différent de celui du coeur;
- Le cœur, qui est central et dont on prend en général la composition pour désigner la nanoparticule.

APPLICATIONS EN SANTÉ

Les nanoparticules sont aujourd'hui les vecteurs de plusieurs spécialités pharmaceutiques, et ce pour plusieurs raisons. En effet, l'importance de la forme galénique pour un principe actif est primordiale, et la formulation par le biais des nanoparticules permet de s'affranchir de nombreuses problématiques pharmacocinétiques: solubilité, toxicité, élimination trop rapide...

Leur intérêt est notamment d'avoir une meilleure sélectivité du principe actif, et de diminuer les effets indésirables périphériques tout en augmentant l'efficacité.

De nombreux paramètres sont travaillés pour apprécier la complexité de l'administration à l'homme. En effet, ces particules vont être très rapidement captées et dégradées par le système réticulo-endothélial (le foie et la rate), en l'absence de modification de leur surface. Il existe deux points d'attention majeurs :

- La taille, qui doit être suffisamment grande pour ne pas subir une extravasation dans les capillaires, mais suffisamment petite pour éviter la capture par les macrophages ;
- La surface, qui doit idéalement être hydrophile, également pour éviter la capture par les macrophages. On peut par exemple réaliser un enrobage par un polymère comme le PEG (PolyÉthylène Glycol).

PRINCIPES DE VECTORISATION

Il existe deux moyens de vectoriser un principe actif :

La vectorisation passive va se baser sur la physiopathologie des tissus malades, l'apport du principe actif est facilité par les propriétés du micro environnement pathologique.

Celle-ci est efficace en particulier grâce à l'existence de l'effet EPR (Enhanced Permeability and Retention effect). Dans un contexte inflammatoire ou tumoral par exemple, les propriétés du microenvironnement tissulaire vont évoluer, de sorte que la perméabilité vasculaire va augmenter (permettant un passage facilité des lymphocytes dans le premier cas, et impliquant une meilleure irrigation vasculaire de la tumeur dans le second). Ceci va permettre l'extravasation des nanoparticules et donc une accumulation du principe actif dans la zone d'intérêt.

Une autre raison de l'efficacité de la vectorisation passive est l'activité énergétique des cellules tumorales, ce qui implique une activité de glycolyse supérieure à la normale, rendant le milieu environnant plus acide. On peut ainsi créer un vecteur stable à pH physiologique mais se dégradant à pH faible, afin de relarguer le principe actif sur le lieu de la tumeur.

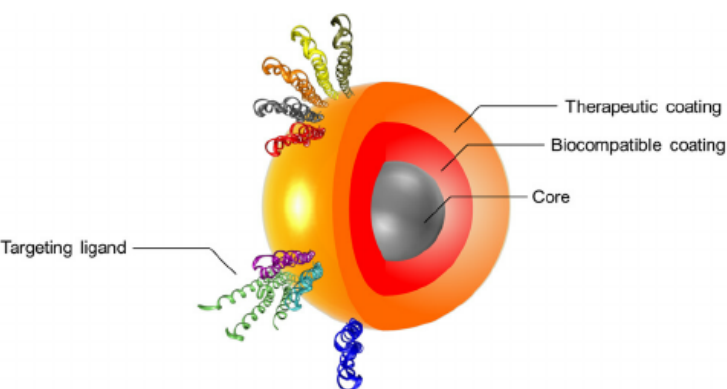
D'une autre façon, il est possible de faire une vectorisation active de la molécule. Celle-ci consiste en l'inclusion d'un anticorps ou d'un ligand à la surface de la nanoparticule, induisant une reconnaissance antigénique et une internalisation du complexe nanoparticule / ligand par endocytose. Cette méthode ne peut être efficace que sous certaines conditions, notamment le fait que l'antigène doive être exprimé uniquement au niveau de l'environnement pathologique et que celui-ci ne doive pas être relargué sous forme soluble dans le milieu sanguin.

UN EXEMPLE PARTICULIER, LES NANOPARTICULES SPION

En plus des applications générales des nanoparticules dans le domaine pharmaceutique, les nanoparticules SPION (Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles) méritent une attention

particulière. Celles-ci sont composées d'oxyde de fer superparamagnétique, les rendant extrêmement utiles dans plusieurs applications biomédicales, y compris l'imagerie médicale, la thérapie ciblée et la délivrance de médicaments.

Les nanoparticules SPION peuvent être utilisées comme vecteurs de délivrance de médicaments. En les chargeant avec des agents thérapeutiques, elles peuvent être guidées vers des zones d'intérêt spécifiques et libérer sélectivement les principes actifs lorsqu'elles sont activées par un champ magnétique externe. Cette approche permet de réduire les effets indésirables des molécules et d'augmenter leur concentration dans la zone cible.



Structure d'une nanoparticule SPION

Oliviero L Gobbo et al

LES ATTENTES DE LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE

La diversité potentielle inhérente à ces nouvelles formes pharmaceutiques est telle qu'elle pourrait, à l'avenir, permettre de s'affranchir de la majorité des problématiques pharmacocinétiques dans le développement de nouveaux médicaments.

Aujourd'hui, avec l'utilisation de formes d'administration "classiques", des concessions sont faites lors de la recherche fondamentale, notamment sur l'efficacité du principe actif, afin d'obtenir des propriétés pharmacocinétiques satisfaisantes. Ces nouveaux vecteurs

permettraient donc de focaliser l'optimisation thérapeutique de la molécule sur sa puissance, en limitant les effets indésirables découlant de celle-ci.

QU'EN EST-IL DE LA TOXICITÉ ATTRIBUABLE AUX NANOPARTICULES ELLES-MÊMES?

Il est d'abord important de préciser que celle-ci, bien qu'étudiée massivement de nos jours, reste en partie inconnue.

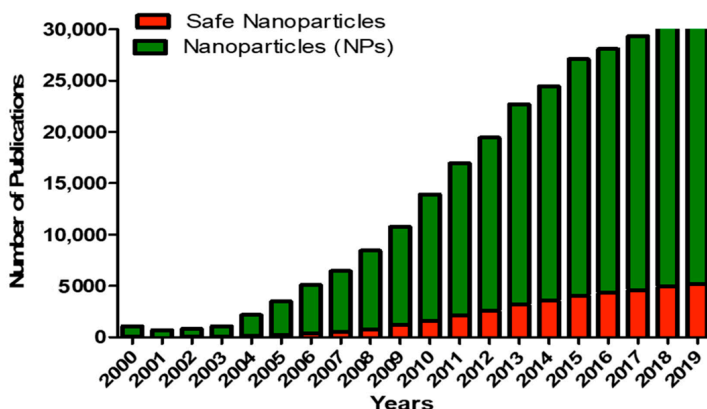


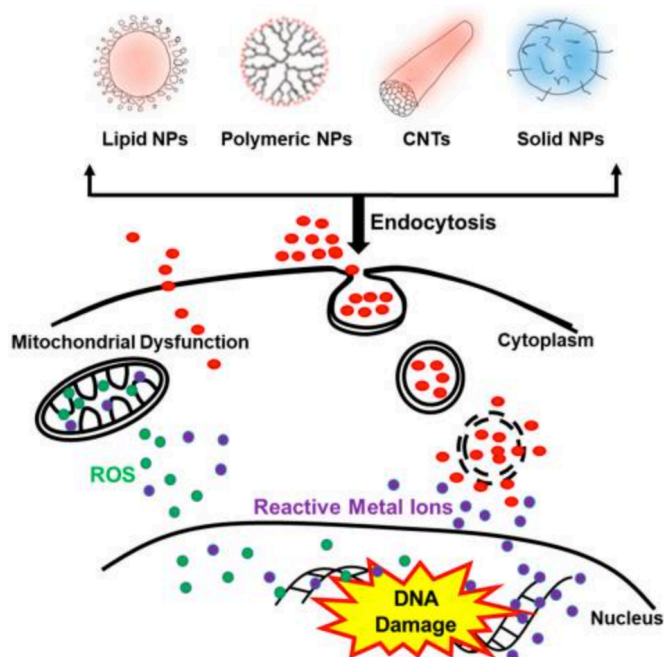
Fig 2: Comparaison du nombre de publications sur les nanoparticules elles-mêmes et sur leur toxicité

Najahi-Missaoui W. et al

Les sources d'exposition aux nanoparticules sont multiples. En effet, de plus en plus présentes dans notre quotidien, nous y sommes exposés de manière involontaire par inhalation (sites de manufacture par exemple), mais également de manière volontaire, par ingestion ou par injection, lors de la prise d'une spécialité pharmaceutique. La toxicité des nanoparticules va dépendre de cette voie d'exposition.

Il faut d'abord savoir que les organes les plus exposés seront d'abord les plus perfusés, mais également ceux où la perméabilité membranaire est la plus grande, comme le foie, le rein ou encore la rate, où l'on peut retrouver l'effet EPR. L'exposition cérébrale aux nanoparticules est suspectée mais pas encore démontrée.

La plupart des études menées sur le profil toxicologique des nanoparticules a été réalisée suite à des expositions courtes, ainsi la toxicité chronique est beaucoup moins documentée que la toxicité aiguë.



NPs= Nanoparticules,
 CNTs= Nanotubes de carbone,
 ROS= Espèces réactives de l'oxygène

Mécanisme de toxicité des nanoparticules

Adapté de Najahi-Missaoui W. et al

L'inclusion des nanoparticules dans les cellules induit un stress oxydatif et la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), ce qui a pour effet de perturber le fonctionnement mitochondrial ainsi que l'apport énergétique qui en résulte, et d'activer les voies de signalisation apoptotiques en réponse au stress cellulaire.

La toxicité attribuable aux nanoparticules est corrélée avec leurs propriétés morphologiques : en ce sens, les plus fines auront tendance à avoir une meilleure distribution et à générer plus de ROS, les particules chargées s'accumulent plus facilement dans les tissus, et celles ayant une forme allongée seront plus difficilement éliminées et tendront à sédimenter dans les organes hautement perfusés.

Ces études de toxicité sont insuffisantes pour avoir une vision complète des potentiels dangers des nanoparticules. Le fait de n'avoir que des résultats de toxicité aiguë implique que nous ne sommes pas encore alertés non seulement sur la toxicité à long terme de ces particules, mais également sur celle des potentiels produits de dégradation de celles-ci.

Aujourd'hui, différentes approches sont empruntées afin de tenter de créer des nanoparticules moins dangereuses. Les nouvelles nanoparticules sont de plus en plus biodégradables, notamment avec les essais sur les lipides nouvelle génération (associant une grande efficacité et une biodégradabilité satisfaisante). On travaille également de plus en plus sur les propriétés de surface et sur l'enrobage de ces nanoparticules.

QUE FAUT-IL EN RETENIR?

En définitive, la connaissance de ces nouveaux vecteurs médicamenteux semble insuffisante de nos jours pour permettre des études fiables de toxicité. Bien qu'un nouveau champ des possibles soit ouvert dans le traitement des patients et le diagnostic, les problématiques rencontrées font écho à celles inhérentes au développement d'un principe actif, car les modifications apportées aux particules pour minimiser leur toxicité ont également un impact sur leurs autres propriétés telles que leur distribution.

Ainsi, le développement de ces nouvelles voies d'administration nécessite une meilleure caractérisation de la relation structure-effet et des tests plus approfondis sur la toxicité chronique. Ceci réalisé, le marché pharmaceutique potentiel des nanoparticules pourrait être un nouvel enjeu économique et de santé publique majeure, trouvant son application autant dans le développement de nouvelles thérapeutiques, que dans l'optimisation de la forme galénique de molécules déjà présentes sur le marché.



A LA UNE

A LA UNE

A LA UNE

A LA UNE

L A N A S H

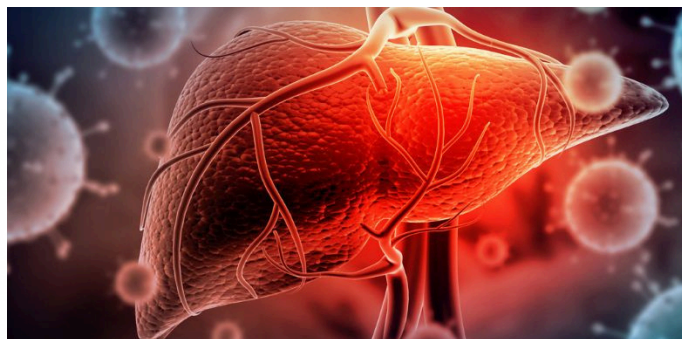
A LA UNE

A LA UNE



PHARMASCOPE

2023



LA NASH

SOUS LES PROJECTEURS

Quelle est cette pathologie dont on entend de plus en plus parler ?

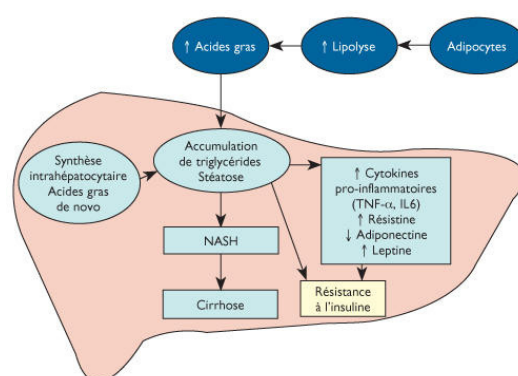
Pourquoi les laboratoires font-ils la course pour lui trouver un traitement ?

Quels sont les enjeux derrière la prise en charge de cette pathologie ?

FOCUS SUR LA NASH, LA MALADIE SOUS TOUS LES PROJECTEURS

La NASH (Stéatose Hépatique Non Alcoolique) est une pathologie hépatique à prévalence élevée dans les pays de l'Amérique du Nord comme les Etats-Unis, mais qui tend à se répandre dans la majorité des pays industrialisés. Elle fait partie des NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases), ou maladies du foie gras, qui sont des pathologies hépatiques caractérisées par une accumulation de lipides au niveau du foie sans qu'elle ne soit induite par la consommation d'alcool, contrairement à la ASH (Stéatose Hépatique Alcoolique).

Ces pathologies vont de la stéatose (accumulation trop importante de graisses dans les hépatocytes) à l'hépto-carcinome (cancer du foie). La NASH est donc une forme avancée de NAFLD, caractérisée par une stéatose, une inflammation avec recrutement de cellules immunitaires et un ballonnement des hépatocytes.



Mécanisme de progression de la NASH

Karim Gariani et al

POUR ALLER PLUS LOIN - MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

L'une des causes principales de la NASH est la malnutrition, notamment par des excès chroniques en hydrates de carbone et en lipides. Ce déséquilibre alimentaire couplé à un défaut en exercice physique participe au stockage du surplus en lipides sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux. L'accumulation de ces tissus conduit à leur inflammation par l'enrichissement de cellules inflammatoires qui deviennent plus sensibles à l'activation : on parle de méta- inflammation.

Ce contexte inflammatoire favorise la fibrogenèse hépatique. En parallèle, l'afflux d'acides gras dans le foie participe à l'apparition d'une stéatose dans laquelle se logent des lipides dits "intermédiaires",

toxiques pour les cellules hépatiques. L'inflammation, la mort hépatocytaire et la fibrinogénèse sont donc les 3 mécanismes interdépendants qui sont retrouvés dans la NASH. D'autres facteurs ont été identifiés comme ayant leur rôle dans la pathologie, à savoir la génétique et l'épigénétique, ou encore le microbiome intestinal.

UNE MALADIE EN PROGRESSION ?

Les NAFLD sont les pathologies hépatiques les plus répandues au monde. Cette statistique traduit le mode de vie de notre société : une alimentation lipidique trop riche et des carences en exercice physique. Le manque chronique d'activité physique et l'excès de sédentarité (temps éveillé passé assis ou allongé) participent à une balance énergétique excédentaire d'un point de vue calorique.

L'âge et l'obésité sont des facteurs de risque de la NASH, et il existe de nombreuses comorbidités métaboliques et cardiovasculaires de cette pathologie. On constate donc une corrélation nette entre l'augmentation de l'espérance de vie, la prévalence croissante de l'obésité, et celle de la NASH. Ainsi, bien que la NASH soit difficile à identifier avant les derniers stades d'évolution de la maladie, on estime une prévalence mondiale de 1.5 à 6.45%, qui grimpe à 12% sur le territoire des États-Unis. 34 % de la population adulte totale des États-Unis est affectée par la NAFLD, ce qui représente au moins 43 millions d'adultes.

Plus inquiétant encore, cette pathologie s'attaque de plus en plus à la population pédiatrique, évolution ayant notamment pour cause l'augmentation de la fréquence de l'obésité infantile.

PRISE EN CHARGE ACTUELLE

La stratégie thérapeutique de première intention est le respect des règles hygiéno-diététiques. Cela dit, bien qu'une corrélation positive ait été mise en évidence entre la perte de poids et l'amélioration des symptômes des NAFLD, elles ne restent que partiellement efficaces.

La chirurgie bariatrique a montré des effets importants dans la NASH, notamment dans la résolution de la fibrose dans les années suivant l'opération. Néanmoins, cette thérapeutique invasive n'est indiquée que pour les patients souffrant d'obésité.

Enfin, la transplantation hépatique peut être indiquée, uniquement en dernier recours.

LA COURSE À LA RECHERCHE

La prévalence de la NASH devrait augmenter de 63 % entre 2015 et 2030. Cela confère un marché intéressant pour les entreprises pharmaceutiques qui cherchent à investir dans des pathologies rentables. De plus, cette pathologie touche majoritairement les pays industrialisés avec une population ayant les moyens de se soigner.

La NASH constitue alors un terrain privilégié dans la recherche, d'autant plus qu'à ce jour, aucun traitement pharmacologique n'est disponible sur le marché. En témoigne le nombre d'études en cours pour la pathologie : pas moins de 72 en phase 3.

En France, on retrouve Genfit, une société pharmaceutique qui se penche sur la question depuis plus de 20 ans. Fin 2018, la biotech lance ses essais cliniques évaluant le Nitazoxanide chez des patients atteints de fibrose induite par la NASH. Cette molécule commercialisée aux Etats-Unis comme antiparasitaire, agit localement sur les bactéries responsables d'infections de l'intestin. Cela dit, bien qu'elle ait fait ses preuves de manière significative en diminuant le développement fibrotique, les résultats ne sont à ce jour pas assez concluants pour atteindre la commercialisation dans cette indication.

L'entreprise a également développé un agoniste du récepteur nucléaire NR1D1, le TGFTX3. Par sa stimulation, le NR1D1 régule la transcription de nombreux gènes, et notamment certains liés à l'inflammation. A aussi été mis au point Elafibranor, un agoniste de PPAR α/δ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors), qui sont des facteurs de transcription ayant un rôle dans la métabolisation des acides gras. Cependant, l'une comme l'autre molécule n'ont pas abouti malgré de grands espoirs en Elafibranor qui n'a pas montré d'efficacité significative lors de sa phase 3 en mai 2020.

D'autres laboratoires s'intéressent aux profils des microbiomes intestinaux afin de trouver des liens entre les entérotypes des patients, c'est-à-dire la prévalence de certaines bactéries dans leur tube digestif, et la progression de la NASH. En effet, la littérature montre des liens directs entre la dysbiose et l'augmentation de la perméabilité intestinale, ayant pour conséquence un endommagement du foie via la veine porte.

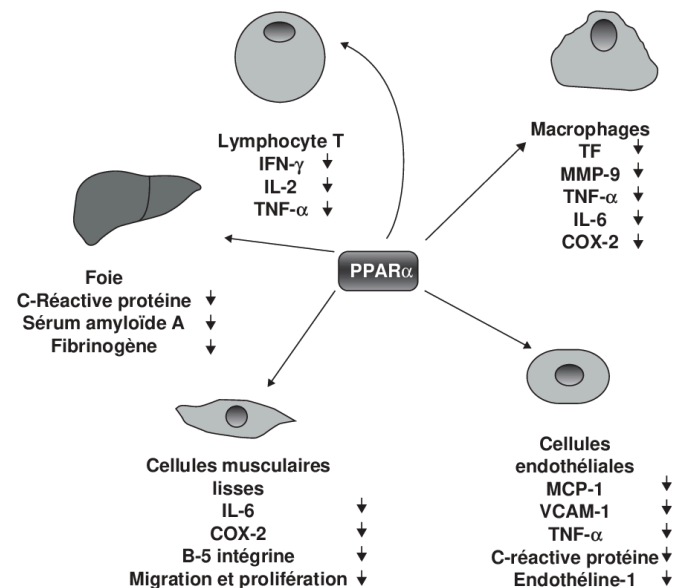
Il a été prouvé que les patients atteints de NAFLD ont une diversité alpha et bêta diminuée, ainsi qu'une baisse de la bactérie *F. prausnitzii*. D'autres responsables sont soupçonnés d'agir en faveur de la perméabilité

intestinale comme l'espèce *Collinsella sp.* qui produit des lipides intermédiaires comme l'acide oxo-biliaire.

Enfin, des chercheurs de l'INSERM et de l'Université de Lille s'intéressent au gène FAT10 (Human Leucocyte Antigen-F Adjacent Transcript 10), dont l'expression est accrue chez les patients atteints de NASH. FAT10 est physiologiquement exprimée dans les cellules immunitaires afin d'adresser les protéines au protéasome lorsqu'elles sont destinées à la dégradation. Elle est également hautement inductible par l'inflammation, ce qui pourrait expliquer sa forte expression chez les patients NASH.

POURQUOI S'INTÉRESSER À CETTE PROTÉINE?

La raison de l'intérêt porté à cette protéine réside en l'existence du facteur de transcription PPAR α . La documentation scientifique assure que celui-ci possède un rôle protecteur vis-à-vis du foie (d'où le développement d'Elafibranor), mais les agonistes seuls ne fonctionnent pas. Plusieurs éléments laissent penser que FAT10 interagit avec PPAR α , et induit sa dégradation.

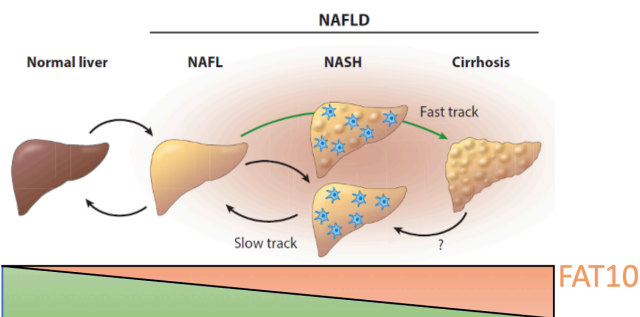


Rôles multiples du récepteur PPAR α

C. Blanquart et al

Premièrement, plusieurs études montrent que la signalisation de PPAR α est corrélée négativement avec celle de FAT10. De plus, on sait que physiologiquement, PPAR α est susceptible de subir l'ubiquitinylation, un procédé biochimique induisant sa dégradation.

Or, FAT10 est capable de réaliser une FATylation, mécanisme proche du premier, qui possède le même résultat, à savoir l'adressage au protéasome. Il est ainsi probable que FAT10 soit responsable de la dégradation de PPAR α dans un contexte de NASH.



Évolution de PPAR α et de FAT10 en fonction de la sévérité de la NASH

En ce sens, certaines équipes de recherche tentent de développer un inhibiteur de cette interaction FAT10 / PPAR α , dans le but de l'associer à un agoniste PPAR α et enfin avoir une prise en charge pharmacologique adaptée pour les patients atteints de NASH.

Aujourd'hui, le développement en est encore à ses prémices. La problématique actuelle est de créer un modèle cellulaire reproductible, et mettant en jeu suffisamment de mécanismes inhérents à la physiopathologie de la NASH pour servir de support à un criblage haut-débit (HTS), ayant pour objectif de trouver une molécule capable d'inhiber cette interaction FAT10 / PPAR α .

HTS, ou HighThroughput Screening

Le criblage haut-débit est une méthode de recherche fondamentale consistant à découvrir de nouvelles molécules actives en les testant sur un support donné.

Ainsi, des chimiothèques (ensembles de molécules) sont criblées à grande vitesse et les molécules actives sont sélectionnées en fonction de leur réponse à un critère d'évaluation fixé au préalable par l'équipe de recherche.

Cette méthode sert à trouver des "hits", composés qui seront par la suite optimisés pour améliorer leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

UN AVENIR THÉRAPEUTIQUE ENCORE INCERTAIN

D'autres voies et mécanismes d'action sont étudiés à travers le monde, si bien que tous les répertoriés au sein d'un article semble irréalisable.

L'étendue des recherches menées illustre surtout la complexité autour du traitement de la NASH qui est une pathologie ayant des ressorts multifactoriels. Toutefois, toutes les pistes sont envisagées pour trouver un traitement à la pathologie qui deviendra la première cause de transplantation hépatique aux États-Unis d'ici 2025.



BIBLIOGRAPHIE

Le CHU de Lille à l'origine d'une avancée mondiale dans le traitement du myélome multiple :

- Guillaume Escure, Salomon Manier, "Bispecific antibodies in Multiple Myeloma", Elsevier, **2021**
- Capucine Baldini et Stéphane Champiat, "Les anticorps bispécifiques", Gustave-Roussy, **2018**

SynapCell : prix de la pépite industrielle de demain :

- Rédaction, L. (s. d.). "Territoires & Industrie, un tour de France des solutions pour réindustrialiser." La Gazette des Communes.
- "Analyse de la taille et de la part du marché des médicaments contre l'épilepsie - Tendances et prévisions de croissance (2023 - 2028)." Mordor Intelligence, **2023**
- Deniau, K. "[Prix de la pépite] Synapcell détecte l'efficacité des futurs médicaments." L'usine Nouvelle, **2023**
- Richardon, T. "Saint-Ismier : la startup Synapcell vise une croissance de 30 % annuelle." MesInfos, **2023**

Harmonisation des essais cliniques :

- Règlement EU N°536/2014, quelles nouveautés pour les essais cliniques ? Caduceum, **2022**
- Entrée en application du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques des médicaments. ANSM Santé, **2022**
- Senat. fr - Longs délais d'autorisation français pour les essais clinique de thérapies géniques. **2023**

Un climat de tension entre le géant américain Pfizer et le groupe britannique GSK :

- Alberto Papi et al, "Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults", N Engl J Med, **2023**
- Carmen Pope, "What is the difference between Arexvy and Abrysvo", Drugs, **2023**

L'octocrylène : l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES) demande son retrait

- Dupin, M. "Crèmes solaires : l'Anses demande le retrait de l'octocrylène à cause de ses effets sur l'environnement." France Info, **2023**
- Romani, H. "Crème solaire : qu'est-ce que l'octocrylène, substance que l'Anses veut interdire ?" Le Point, **2023**
- Berardesca E. et al, "Review of the safety of octocrylene used as an ultraviolet filter in cosmetics." J Eur Acad Dermatol Venereol, **2019**

BIBLIOGRAPHIE

POINT FOCUS : SERVIER, UNE ENTREPRISE FRANÇAISE

- Servier - Laboratoire pharmaceutique international indépendant: servier.com
- Oncodesign Precision Medicine, www.oncodesign.com
- “Ivosidenib: Résumé des Caractéristiques du Produit”, European Medicines Agency
- Ingo K. Mellinghoff et al, “Vorasicidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma”, *N Engl J Med*, **2023**
- Rui Q et al, “The Role of LRRK2 in Neurodegeneration of Parkinson Disease.” *Curr Neuropharmacol*. **2018**;16(9):1348-1357

LA NASH À LA UNE : TOUT SAVOIR

- Diagnostics. (s. d.). genfit.fr. **2023**
- “Quelle est la prévalence de la NASH?” (s. d.). the-nash-education-program.com. **2023**
- Physiopathologie des stéatoses hépatiques métaboliques Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Rodolphe Anty (1, 2), Philippe Gual (2)
- Mémoire de Stage Axandre DUBOIS - Développement d'un modèle cellulaire in vitro pour l'étude de l'effet de FAT10 sur l'activité transactivatrice de PPAR α - Unité INSERM U1011, Laboratoire J&K, Equipe 1, Lille. Dr Sarah Ducastel, Pr Réjane Paumelle-Lestrelin **2022**
- Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review Amrita Vijay 1 ✉ and Ana M. Valdes 1,2 © The Author(s) 2021, corrected publication **2022** *European Journal of Clinical Nutrition* (2022) 76:489–501;
- Gene NR1D1 (s. d.) www.genecards.org **2023**

AU COEUR DE L'INNOVATION : LES NANOPARTICULES, UN SECTEUR D'AVENIR ?

- Svetlana Jordanovska, “Les nanoparticules dans l'industrie pharmaceutique : comparaison des méthodes de fabrication.” *Sciences pharmaceutiques*, **2015**.
- Hamdi Nsairat et al, “Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications”, *Heliyon*, Volume 8, Issue 5, **2022**.
- Wahajuddin, Arora S. , “Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: magnetic nanoplatforms as drug carriers.” *Int J Nanomedicine*. **2012**.
- Ibrahim Khan et al, “Nanoparticles: Properties, applications and toxicities”, *Arabian Journal of Chemistry*, Volume 12, Issue 7, **2019**, 908-931.
- Najahi-Missaoui W. et al, “Safe Nanoparticles: Are We There Yet?” *Int J Mol Sci*, **2020**.

Bonjour à tous!

Avec l'équipe on est super heureux de vous présenter ce premier numéro du Pharmascope! Nous nous sommes lancés dans cet énorme projet depuis cet été, et même si jongler entre les stages, les cours, la vie perso et le journal ça fait des looongues journées, on compte bien le sortir tous les mois!

J'espère que vous apprendrez 2-3 trucs en lisant nos articles, et surtout n'hésitez pas à nous faire des retours!

À très vite!

Nyaba

Bonjour à tous,

Voici le premier exemplaire du journal Pharmascope!

Nous espérons qu'il va vous plaire, comme ceux qui vont suivre tout au long de l'année. Ce projet nous tenait à cœur, promouvoir l'industrie pharmaceutique à travers un journal est quelque chose d'inédit! Nous avons essayé de sélectionner des sujets divers et variés pour plaire à un maximum de lecteurs.

C'est un défi que nous nous sommes lancés et j'espère qu'il sera relevé ;)

Nous attendons vos retours avec impatience :)

Bonne lecture et à très vite!

Fanèlie

Bonjour à tous! (pour la troisième fois)

Le Pharmascope est enfin là!

Je suis très heureux d'avoir pu travailler avec Nyaba et Fanèlie dans ce projet que je n'aurais sans doute pas pu mener à bien tout seul, alors merci pour votre implication!

Malgré l'investissement que chaque édition exige, c'est toujours un plaisir pour nous de vous la rédiger, et nous continuerons de vous publier le journal chaque mois avec une qualité toujours supérieure!

En vous remerciant de nous avoir lus, et au plaisir de découvrir vos retours!

Axandre

POUR NOUS LAISSER VOS RETOURS

RDV SUR:

<https://forms.gle/rKihCokJ6sjPNz629>

OU EN SCANNANT LE QR CODE

