

Thèse d'exercice



Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 10 octobre 2019

par **Gaston GEIRNAERT**

né le 3 mars 1992 à Limoges (87)

Les molécules thérapeutiques issues des organismes marins

Examineurs :

Le Professeur Lengo MAMBU
Le Docteur Bertrand COURTIOUX
Le Docteur Anne COUBRET
Le Docteur Véronique EYMARD

Présidente
Directeur
Juge
Juge





Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 10 octobre 2019

par **Gaston GEIRNAERT**

né le 3 mars 1992 à Limoges (87)

**Les molécules thérapeutiques
issues des organismes marins**

Examineurs :

Le Professeur Lengo MAMBU
Le Docteur Bertrand COURTILOUX
Le Docteur Anne COUBRET
Le Docteur Véronique EYMARD

Présidente
Directeur
Juge
Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} novembre 2018

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
----------------------------	-----------------------------------

BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUS Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LAVERDET-POUCH Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (jusqu'au 31.01.2019)
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

RIOUX Benjamin

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

PROFESSEUR CERTIFIÉ

VERCELLIN Karen

ANGLAIS

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

(jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles

(jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian

(jusqu'au 01.01.2019)

Remerciements

Aux membres du jury :

À Madame la Professeure MAMBU de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

À Monsieur le Docteur COURTIOUX pour avoir accepté mon sujet et m'avoir guidé durant tout ce projet. Je vous exprime ici ma gratitude.

À Madame le Docteur EYMARD pour m'avoir suivi durant toutes mes années d'études au travers de mes différents stages, pour m'avoir appris ce qu'était le métier de pharmacien avec toujours autant de pédagogie et de bienveillance. Je vous remercie d'être présente une nouvelle fois dans cette étape qu'est ma thèse.

À Madame le Docteur COUBRET d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse malgré ma demande tardive.

À ma famille :

À ma mère merci de t'être toujours occupée de moi, de m'avoir élevé. Tu as tant fait pour moi.

À mon père parce que personne ne me comprend mieux que toi. Pour toutes ces vacances magiques qui resteront à jamais gravées dans ma mémoire.

À ma petite Laure tout simplement, merci d'être à mes côtés au quotidien depuis plus de huit ans.

À mes petits frères et sœurs : Anabelle, Joachim, Léo-Paul et Olive, tout simplement d'être là. Parce que je ne m'imaginerai pas ne pas vous avoir, ne pas entendre vos rires. Quel bonheur de vous voir grandir.

À pépé et mamie pour m'avoir fait découvrir le monde, avoir développé mon esprit critique et scientifique.

À mamie Hélène, pour ta douceur et ta gentillesse.

À toi Charlie, pour toutes ces vacances incroyables et nos discussions interminables.

À Jeannine, Véronique et Caroline pour m'avoir accepté dans votre famille avec tant de simplicité et de générosité. Je suis heureux de vous avoir rencontré.

Et à toute ma famille sur qui j'ai toujours pu compter.

À mes amis :

À Hugo et Paul, parce que tout le monde n'a pas la chance d'avoir une amitié aussi longue et aussi belle que la nôtre. Nous avons partagé tellement que je ne trouve pas les mots pour dire tout ce que vous m'avez apporté...

À Fabroche et Clémentoche, je suis tellement heureux de vous connaître. Merci pour tous les bons moments, pour tous ceux à venir et tous les voyages qu'ils nous restent à faire.

À Marie et Sébi, merci d'avoir toujours été présents dans les bons moments comme dans les plus difficiles. Je vous considère comme de ma famille et je suis pressé de venir vous retrouver en Corse.

À Lohan et Maxence, merci de me comprendre comme vous le faites, de me permettre d'être moi-même.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des enseignants	4
Remerciements	7
Droits d'auteurs	9
Table des matières.....	10
Table des illustrations	14
Table des tableaux.....	16
Liste des abréviations	17
Introduction	19
I. Le cycle de vie du médicament	20
I.1. Phase de développement du médicament	20
I.1.1. Phase de recherche d'une molécule.....	20
I.1.2. Les essais pré-cliniques	20
I.1.3. Les essais cliniques.....	21
I.2. Autorisation de mise sur le marché	22
I.3. Phase de surveillance : la pharmacovigilance.....	23
I.4. La Commission de la transparence.....	24
I.4.1. Missions	24
I.4.2. Le service médical rendu.....	25
I.4.2.1. Définition.....	25
I.4.2.2. Les différents niveaux	26
I.4.3. Amélioration du service médical rendu	27
I.4.3.1. Définition.....	27
I.4.3.2. Les différents niveaux	28
II. Les molécules thérapeutiques issues des organismes marins.....	30
II.1. Molécules thérapeutiques provenant des éponges (<i>Demospongiae</i>)	31
II.1.1. L'éribuline	31
II.1.1.1. Découverte.....	31
II.1.1.2. Biologie marine	33
II.1.1.3. Le médicament	34
II.1.1.3.1. Indications	34
II.1.1.3.2. Mécanisme d'action.....	35
II.1.1.3.3. Contre-indications et interactions médicamenteuses	35
II.1.1.3.4. Effets indésirables	36
II.1.1.3.5. SMR et ASMR	37
II.1.2. La cytarabine et la gemcitabine	38
II.1.2.1. Découverte.....	38
II.1.2.2. Biologie marine	39

II.1.2.3. La cytarabine : le médicament.....	40
II.1.2.3.1. Indications	40
II.1.2.3.2. Mécanisme d'action.....	40
II.1.2.3.3. Contre-indications et interactions médicamenteuses	41
II.1.2.4. La gemcitabine : le médicament.....	42
II.1.2.4.1. Indications	42
II.1.2.4.2. Mécanisme d'action.....	42
II.1.2.4.3. Contre-indications et interactions médicamenteuses	43
II.1.2.4.4. Effets indésirables	43
II.1.2.4.5. SMR et ASMR	45
II.2. Molécules thérapeutiques provenant de mollusques.....	45
II.2.1. Le ziconotide	45
II.2.1.1. Découverte et origine	45
II.2.1.2. Biologie marine	46
II.2.1.3. Le médicament	48
II.2.1.3.1. Indications	48
II.2.1.3.2. Mécanisme d'action.....	48
II.2.1.3.3. Contre-indications.....	49
II.2.1.3.4. Effets indésirables	49
II.2.1.3.5. Service médical rendu et amélioration	49
II.2.2. Le brentuximab vedotin	50
II.2.2.1. Découverte.....	51
II.2.2.2. Biologie marine	52
II.2.2.3. Le médicament	54
II.2.2.3.1. Indications	54
II.2.2.3.2. Mécanisme d'action.....	55
II.2.2.3.3. Contre-indications et interactions médicamenteuses	56
II.2.2.3.4. Effets indésirables	56
II.2.2.3.5. SMR et ASMR	57
II.3. Molécule thérapeutique provenant d'un autre organisme marin	58
II.3.1. La trabectédine.....	58
II.3.1.1. Découverte.....	58
II.3.1.2. Biologie marine	59
II.3.1.3. Le médicament	60
II.3.1.3.1. Indications	60
II.3.1.3.2. Mécanisme d'action.....	61
II.3.1.3.3. Contre-indications et interactions médicamenteuses	61
II.3.1.3.4. Effets indésirables	61
II.3.1.3.5. Service médical rendu et amélioration	62
III. Les autres utilisations des organismes marins en pharmacie	64
III.1. Les compléments alimentaires.....	64
III.1.1. Définition	64
III.1.2. Les algues.....	65

III.1.2.1. Les Fucus	65
III.1.2.1.1. Biologie marine.....	65
III.1.2.1.2. Utilisations	67
III.1.2.2. La spiruline.....	68
III.1.2.2.1. Découverte	68
III.1.2.2.2. Biologie marine.....	69
III.1.2.2.3. Composition	70
III.1.2.2.4. Utilisations	70
III.1.2.3. La chlorella.....	72
III.1.2.3.1. Découverte	72
III.1.2.3.2. Biologie marine.....	72
III.1.2.3.3. Composition	73
III.1.2.3.4. Utilisations	73
III.1.3. Les autres compléments nutritionnels.....	73
III.1.3.1. L'huile de foie de poisson.....	74
III.1.3.1.1. Composition	74
III.1.3.1.2. Mode de production.....	75
III.1.3.1.3. Utilisations	75
III.1.3.1.4. Contre-indications, précautions et effets indésirables	76
III.1.3.2. L'huile de krill	76
III.1.3.2.1. Composition	77
III.1.3.2.2. Utilisations	77
III.1.3.2.3. Contre-indications et effets indésirables	78
III.2. Les dispositifs médicaux	78
III.2.1. Définition	78
III.2.2. Les pansements à base d'alginate de calcium.....	80
III.2.2.1. Découverte.....	80
III.2.2.2. Biologie marine	80
III.2.2.3. Propriétés des alginates.....	82
III.2.2.4. L'exemple du COALGAN®.....	82
III.2.3. Utilisation de coraux pour la fabrication de biomatériaux	83
III.2.3.1. Définitions	83
III.2.3.2. Substituts osseux issus des coraux.....	84
III.2.3.2.1. BIOCORAL® : carbonate de calcium.....	84
III.2.3.2.1.1. Découverte	84
III.2.3.2.1.2. Composition.....	85
III.2.3.2.1.3. Propriétés	85
III.2.3.2.1.4. Utilisations	86
III.2.3.2.2. BONESOURCE® : Dérivés hémisynthétiques	86
III.3. Quelques autres utilisations	86
III.3.1. Le ver arénicole	86
III.3.1.1. Découverte.....	86
III.3.1.2. Biologie	87
III.3.1.3. Utilisations.....	88

III.3.2. La limule.....	89
III.3.2.1. Découverte.....	89
III.3.2.2. Biologie marine	90
III.3.2.3. Utilisations et dérives	91
Conclusion	93
Références bibliographiques.....	94
Annexes	106
Annexe 1. Résumé des SMR et ASMR concernant HALAVEN®.....	107
Annexe 2. Résumé des SMR et ASMR concernant VYXEOS®.....	111
Annexe 3. Résumé des SMR et ASMR concernant PRIALT®.....	113
Annexe 4. Résumé des SMR et ASMR concernant ADCETRIS®	115
Annexe 5. Résumé des SMR et ASMR concernant YONDELIS®	118
Serment De Galien.....	121

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma de la décision de remboursement d'un médicament (8).....	23
Figure 2 : Objectifs du SMR et de l'ASMR (8).....	25
Figure 3 : Représentation simplifiée de la classification des espèces (16).....	30
Figure 4 : Structure moléculaire de l'halichondrine B (17).....	31
Figure 5 : Structure moléculaire de l'éribuline (17).....	32
Figure 6 : Répartition géographique de <i>Halichondria okadai</i>	33
Figure 7 : Photo de <i>Halichondria okadai</i> (23).....	34
Figure 8 : Mécanismes d'action de l'éribuline (27).....	35
Figure 9 : Structures des dérivés nucléosidiques issus de <i>Tectitethya crypta</i> comparés aux molécules actives commercialisées.....	38
Figure 10 : Répartition géographique de <i>Tectitethya crypta</i>	39
Figure 11 : Photo de <i>Tectitethya crypta</i> (42).....	40
Figure 12 : Structure moléculaire de la cytarabine (45).....	41
Figure 13 : Structure moléculaire de la gemcitabine (48).....	42
Figure 14 : Photo de <i>Conus magus</i> (58).....	46
Figure 15 : Répartition géographique de <i>Conus magus</i>	47
Figure 16 : Structure simplifiée du ziconotide : peptide formé de 25 acides aminés (60).....	48
Figure 17 : Structure moléculaire de la dolastatine 10 (68).....	51
Figure 18 : Structure moléculaire de l'auristatine E (68).....	51
Figure 19 : Répartition géographique de <i>Dolabella auricularia</i>	52
Figure 20 : Photo de <i>Dolabella auricularia</i> (68).....	53
Figure 21 : Photo de ponte de <i>Dolabella auricularia</i> (68).....	53
Figure 22 : Structure du brentuximab vedotin.....	55
Figure 23 : Mécanisme d'action du brentuximab vedotin (73).....	55
Figure 24 : Structure moléculaire de la trabectedine (79).....	58
Figure 25 : Répartition géographique d' <i>Ecteinascidia turbinata</i>	59
Figure 26 : Photo d' <i>Ecteinascidia turbinata</i> (83).....	60
Figure 27 : Morphologie du Tunicier (84).....	60
Figure 28 : Répartition géographique des Fucus.....	66
Figure 29 : Photo de.....	66
Figure 30 : Photo de.....	66
Figure 31 : Photo du « <i>Shennong bencao jing</i> ».....	67
Figure 32 : Photo d' <i>Arthrospira</i> au microscope (89).....	69

Figure 33 : Photo de poudre de spiruline (110).....	71
Figure 34 : Photo de <i>Chlorellaceae</i> (122)	72
Figure 35 : Structure EPA et DHA	74
Figure 36 : Photo d'une morue de l'Atlantique (<i>Gadus morhua</i>) (128)	75
Figure 37 : Photo du krill de l'Antarctique (<i>Euphausia superba</i>)(137)	77
Figure 38 : Photo de <i>Laminaria hyperborea</i> (149)	81
Figure 39 : Photo de <i>Laminaria digitata</i> (150).....	81
Figure 40 : Photo d' <i>Ascophyllum nodosum</i> (151)	81
Figure 41 : Structure moléculaire de l'alginate (148).....	82
Figure 42 : Photo de <i>Porites</i> (161).....	84
Figure 43 : Photo de <i>Goniopora sp.</i> (162).....	84
Figure 44 : Photo d' <i>Acropora muricata</i> (163).....	84
Figure 45 : Photo de <i>Lobophyllia hemprichii</i> (164).....	84
Figure 46 : Photo d' <i>Arenicola marina</i> (170)	87
Figure 47 : Répartition géographique d' <i>Arénicola marina</i>	87
Figure 48 : Photo se sable rejeté par l' <i>Arenicola marina</i> (162).....	88
Figure 49 : Photo de <i>Limulus polyphemus</i> (177).....	89
Figure 50 : Répartition géographique de <i>Limulus polyphemus</i>	90
Figure 51 : Grand rassemblement de limule (177).....	91
Figure 52 : Photo d'un flacon de PYROCHROME® (180)	91

Table des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des différents essais pré-cliniques et de leurs objectifs (4)	21
Tableau 2 : Récapitulatif des trois phases de l'étude clinique (4) (6)	22
Tableau 3 : Les 5 niveaux d'ASMR (10)	28
Tableau 4 : Effets indésirables de l'éribuline.....	36
Tableau 5 : Comparaison des effets indésirables cytarabine et gemcitabine	43
Tableau 6 : Effets indésirables ADCETRIS®.....	56
Tableau 7 : Différents effets indésirables du YONDELIS®	61
Tableau 8 : Classement des dispositifs médicaux	79
Tableau 9 : Résumés des SMR concernant HALAVEN®	107
Tableau 10 : Résumés des ASMR concernant HALAVEN®.....	108
Tableau 11 : Résumé du SMR concernant VYXEOS®.....	111
Tableau 12 : Résumé de l'ASMR concernant VYXEOS®.....	112
Tableau 13 : Résumés des SMR concernant PRIALT®.....	113
Tableau 14 : Résumés des ASMR concernant PRIALT®.....	114
Tableau 15 : Résumés des SMR concernant ADCETRIS®.....	115
Tableau 16 : Résumés des ASMR concernant ADCETRIS®.....	116
Tableau 17 : Résumés des SMR concernant YONDELIS®.....	118
Tableau 18 : Résumés des ASMR concernant YONDELIS®.....	119

Liste des abréviations

ADC	Antibody drug conjugate / Anticorps médicament conjugué
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARA-CTP	Cytarabine triphosphate
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASCT	Autologous stem cell transplantation / Greffe autologue de cellules souches
ASMR	Amélioration du service médical rendu
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CEPS	Comité économique des produits de santé
CGRP	Peptide relié au gène calcitonine
CNEDiMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
COX-2	Cyclo-oxygénase 2
CPP	Comités de protection des personnes
CSIS	Conseil stratégique des industries de santé
CT	Commission de transparence
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DE50	Dose efficace 50
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DHA	Acide docosahexaénoïque
DL50	Dose létale médiane
DME	Dose minimale efficace
DMT	Dose maximale tolérée
ECG	Electrocardiogramme
EMA	European medicines agency / Agence européenne des médicaments

EPA	Acide eicosapentaénoïque
EVA	Échelle visuelle analogique
FDA	Food and drug administration
Gamma-GT	Gamma glutamyl-transférase
HAS	Haute autorité de santé
INR	International normalized ratio
ISP	Intérêt pour la santé publique
LAGCs	Lymphome anaplasique à grandes cellules
LAL	Lysat d'amœbocytes de limule
LAM	Leucémie aiguë myéloblastique
LH	Lymphome hodgkinien
MMAE	Monométhyl auristatine E
OMÉDIT	Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques
PIS	Procédures d'instruction simplifiées
PRIME	Patient Registry of Intrathecal pain Management in Europe
SMR	Service médical rendu
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
WWF	World wildlife fund / Fonds mondial pour la nature

Introduction

Depuis la nuit des temps, l'océan fascine l'homme. Mais ce n'est qu'au milieu du XX^{ème} siècle qu'il a commencé à être étudié. Dès la fin de la Seconde Guerre mondiale, les techniques d'exploration du milieu marin ont fait des progrès considérables. Nous sommes maintenant capables d'étudier in situ et de récolter avec plus de facilité les organismes marins.

Actuellement, nous connaissons près de 300 000 espèces marines et on estime qu'il en reste plus de deux millions à découvrir. En effet, moins de 20 % des fonds marins ont été explorés alors qu'ils représentent près de 70 % de la surface de la planète.

Les études des organismes marins ont permis des avancées dans de nombreux domaines comme l'alimentaire et les cosmétiques, mais qu'en est-il sur le plan médical ? Seulement 0,5 % de ces organismes ont été étudiés dans le cadre d'une recherche à but thérapeutique. Par comparaison, il existe 350 000 espèces végétales et 10 % de celles-ci ont été étudiées dans ce but.

Il nous est facile de citer des médicaments dont le principe actif est issu d'organismes terrestres, mais beaucoup moins provenant de la mer. Le but de cette thèse est donc de faire le point sur les molécules thérapeutiques issues des organismes marins et d'étudier leur place actuelle dans la stratégie thérapeutique.

Dans un premier temps, je résumerai le cycle de vie du médicament ainsi que les critères d'évaluation. Dans un second temps, je dresserai un bilan des connaissances autour de cinq médicaments issus de différents mollusques, éponges et autres organismes.

Enfin, j'étudierai d'autres molécules d'origine marine ayant une utilité dans le domaine médical.

I. Le cycle de vie du médicament

Le développement d'un nouveau médicament dure de nombreuses années. Il s'écoule entre 8 à 10 ans pour la phase de pré-autorisation de mise sur le marché (AMM). On estime que 98 % des substances découvertes ne sont pas mises sur le marché.

La première partie visera à récapituler les différentes étapes de la vie d'un médicament.

I.1. Phase de développement du médicament

I.1.1. Phase de recherche d'une molécule

Dans un premier temps, il faut identifier une molécule potentiellement active. Celle-ci peut provenir de différentes sources : animales, végétales, minérales ou autres. Par le passé, plusieurs découvertes médicamenteuses se sont faites par sérendipité, c'est-à-dire de manière inattendue, à la suite d'un concours de circonstances fortuites et très souvent dans le cadre d'une recherche concernant un autre sujet.

Aujourd'hui, on utilise surtout des techniques de « screening » ou criblage pharmacologiques, c'est-à-dire une suite de nombreux essais et erreurs. On peut aussi étudier les principes actifs appartenant à la même classe qu'un chef de file (benzodiazépine par exemple) (1).

Une fois la molécule identifiée, le dépôt d'un brevet permet de protéger pendant 20 ans le médicament. Enfin, il est possible d'obtenir une protection supplémentaire de 5 ans une fois le médicament commercialisé (Règlement (CE) n° 1610/96 du 23 juillet 1996) (2).

I.1.2. Les essais pré-cliniques

La première étape consiste à effectuer les essais pré-cliniques sur les différentes molécules afin d'obtenir les informations nécessaires avant la mise en œuvre d'une première administration chez l'homme (3).

Tableau 1 : Récapitulatif des différents essais pré-cliniques et de leurs objectifs (4)

Les essais pré-cliniques	Objectifs
Toxicité aiguë.	Déterminer les doses toxiques chez l'animal et les organes souffrant de cette toxicité (dose létale médiane : (DL50)).
Toxicité chronique.	Obtenir des données sur l'aptitude du produit à s'accumuler dans les tissus et à confirmer quels organes souffrent.
Fonctions de reproduction.	Évaluer l'impact du produit sur la fertilité et sur la gestation
Mutagénèse/Génotoxicité.	Déterminer d'éventuelles modifications du matériel génétique induites par la molécule.
Cancérogénèse.	Détecter un éventuel pouvoir cancérigène du produit.
Pharmacodynamie.	Déterminer l'effet-dose et l'effet-temps, Dose efficace 50 (DE50) en mg/kg, mécanisme d'action.
Pharmacocinétique.	Déterminer le devenir de la molécule dans l'organisme chez l'animal.

Une fois la phase d'essais pré-cliniques terminée, les essais cliniques peuvent débuter. Ils sont conditionnés aux accords préalables des autorités compétentes et notamment de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

I.1.3. Les essais cliniques

Les essais cliniques se composent de quatre phases dont les trois premières se déroulent avant la mise sur le marché. La dernière phase correspond à la pharmacovigilance et s'effectuera sur la population traitée (cf. I.3).

Ils sont réglementés et doivent être approuvés par un comité d'éthique indépendant, le Comité de protection des personnes (CPP) ainsi que par l'ANSM.

Le but des essais cliniques est de prouver l'efficacité et l'innocuité d'une nouvelle molécule ou d'une nouvelle indication. Pour cela, les essais cliniques doivent respecter une méthodologie rigoureuse, stipulée dans un protocole qui comprend l'objectif de l'essai, le plan expérimental et les techniques d'analyse des données qui seront utilisées (5).

Tableau 2 : Récapitulatif des trois phases de l'étude clinique (4) (6)

	Objectifs	Personnes impliquées/ Nombre	Mode d'administration/ Dose
Études de phase 1	Rechercher la dose maximale tolérée (DMT). Première étude pharmacocinétique sur l'Homme. Evaluer la toxicité éventuelle à court terme.	Sujets sains (sauf si molécule trop toxique), Petit effectif (< 100 personnes).	Plusieurs formes galéniques afin de comparer les voies d'administration. D'abord en dose unique puis escalade progressive de dose avec évaluation des effets indésirables.
Études de phase 2	Rechercher la dose minimale efficace (DME). Etudier les effets indésirables à court terme. Relations dose-effet et concentration-effet.	Malades ou parfois sujets sains. Petit effectif.	Recherche de forme galénique définitive. Plusieurs niveaux de doses, administration répétée.
Études de phase 3	Déterminer le rapport bénéfice/risque. Interactions potentielles. Comparaison au médicament de référence Obtention de l'indication.	Malades. Grand nombre de patients (plusieurs centaines).	Forme galénique définitive avec posologie que l'on souhaite commercialiser.

I.2. Autorisation de mise sur le marché

Une fois les essais cliniques terminés, le dossier d'autorisation de mise sur le marché peut être déposé à l'ANSM au niveau national ou à l'Agence européenne des médicaments (EMA) au niveau européen. Ces deux instances doivent rendre un avis dans un délai de 90 jours, ceux-ci concernent la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament (7).

L'AMM une fois délivrée est valable pour 5 ans.

Par la suite, le dossier passe entre les mains de la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS), qui émet un avis sur le service médical rendu (SMR) et sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Ces deux critères permettent à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) de

déterminer le taux de remboursement et au Comité économique des produits de santé (CEPS) de définir le prix du médicament. (Cf. schéma ci-dessous)

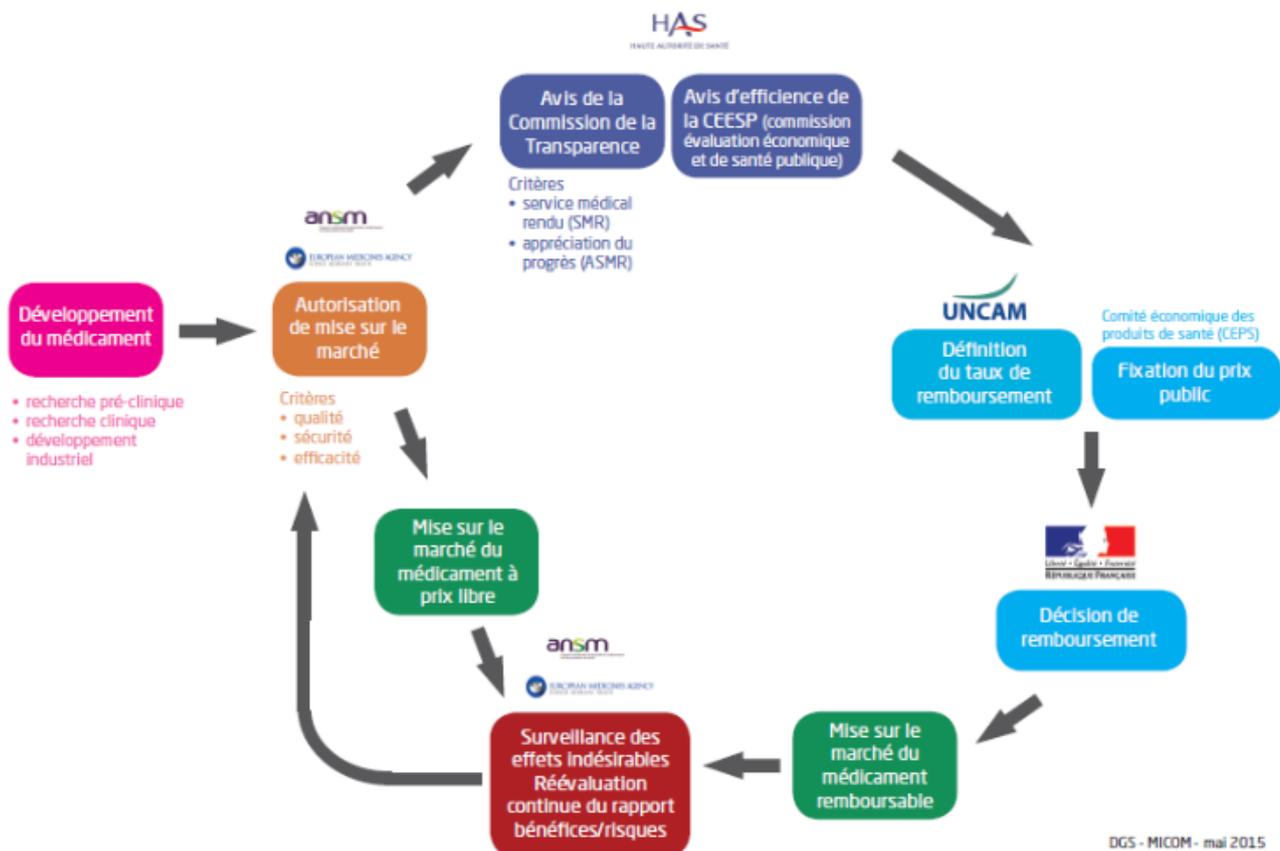


Figure 1 : Schéma de la décision de remboursement d'un médicament (8)

I.3. Phase de surveillance : la pharmacovigilance

Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, le médicament continu d'être surveillé : il s'agit de la pharmacovigilance.

Ainsi, les conditions d'utilisation du médicament dans la vie réelle sont généralement bien différentes des conditions optimales des essais cliniques. Cela permet d'étudier les médicaments sur le long terme, contrairement aux essais cliniques.

De plus, cette surveillance s'effectue sur la population générale et permet donc une meilleure représentativité que lors des essais cliniques (9).

La pharmacovigilance est un système de surveillance des effets indésirables des médicaments qui repose sur la notification spontanée par les professionnels de santé des effets indésirables dont ils ont connaissance.

La partie suivante a pour but de détailler le rôle de la Commission de la transparence qui va donner son avis sur l'efficacité d'un médicament grâce à des critères bien définis : le SMR et l'ASMR.

I.4. La Commission de la transparence

La Commission de transparence (CT) est une instance scientifique de la HAS qui évalue les médicaments ayant obtenus leur AMM, afin de déterminer, pour chaque médicament voulant être remboursé, un SMR et une ASMR.

En septembre 2018, la CT a souhaité préciser sa méthodologie et actualiser sa doctrine afin d'obtenir une meilleure reproductibilité, lisibilité et équité (10). Certains problèmes avaient notamment été soulevés par le rapport de Dominique POLTON en 2015 (8) et par le Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) dans son rapport de juillet 2018.

I.4.1. Missions

Cette commission est composée de médecins, de pharmaciens, de spécialistes en méthodologie et épidémiologie, ainsi que d'un membre d'une association de malades.

La mission principale de la Commission de la transparence est de rendre un avis sur la prise en charge des médicaments, aux Ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale, en vue de son remboursement (11).

Pour chaque médicament, la CT rend un avis qui inclut d'une part sur le service médical rendu (SMR) et d'autre part sur l'amélioration du service rendu (ASMR). Le SMR permettra de déterminer ou non son admission au remboursement ainsi que son taux de remboursement. Quant à l'ASMR, il permettra au Comité économique des produits de santé (CEPS) de déterminer les prix.

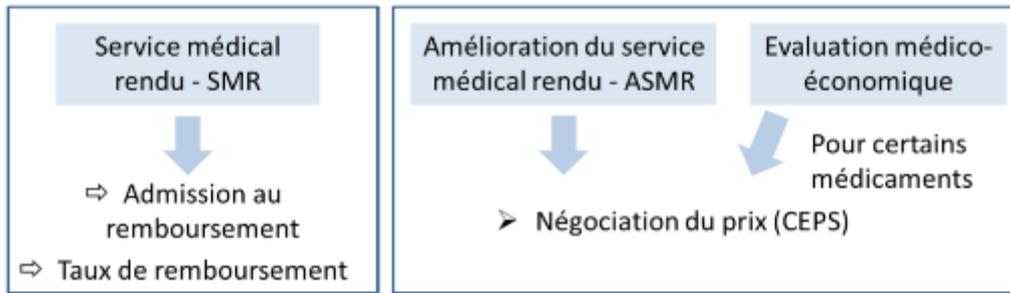


Figure 2 : Objectifs du SMR et de l'ASMR (8)

Un autre rôle de la Commission de la transparence est de préparer et de mettre à jour, à la demande du Collège de la Haute Autorité de Santé, des fiches sur le bon usage des médicaments. Celles-ci permettront d'apporter une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

I.4.2. Le service médical rendu

I.4.2.1. Définition

Le service médical rendu a été créé en 1999, il est défini par l'article R1633 du Code de la sécurité sociale (12).

« Le SMR d'un médicament dans une indication donnée s'apprécie au regard de cinq déterminants :

1. L'efficacité et les effets indésirables du médicament.
2. Sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles.
3. La gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné.
4. Le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament.
5. L'intérêt pour la santé publique du médicament. »

« **L'efficacité et les effets indésirables** », critère le plus important pour déterminer la SMR, regroupe notamment la qualité de la démonstration, la preuve scientifique apportée et la pertinence clinique de l'effet démontré. La CT s'attachera aussi à la question de la transposabilité, qui peut être attendue en vie réelle, des résultats constatés dans les essais cliniques (10).

« **Sa place dans la stratégie thérapeutique** », critère peu déterminant avant la nouvelle doctrine de 2018. Celle-ci a permis d'en préciser les contours. Il s'agit en fait de savoir où se situe la place du médicament et son évaluation par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. Ce critère peut être utile pour valoriser un médicament dans des situations où la qualité de la démonstration est moindre (10).

« **L'intérêt pour la santé publique du médicament (ISP)** ». Ce critère a été totalement redéfini en 2018. L'ISP a pour objectif d'appréhender le bénéfice apporté par le médicament à la collectivité, en termes de santé publique, eu égard à celui des alternatives. L'ISP est une sorte de troisième critère qui va avoir lui-même différentes dimensions pouvant permettre son appréciation :

- Le besoin médical, la gravité de la maladie concernée et la prévalence de la population cible.
- L'impact potentiel supplémentaire du médicament sur l'état de santé de la population considérée en termes de morbidité et/ou de mortalité, par rapport aux alternatives thérapeutiques.
- L'impact sur l'organisation des soins ou l'amélioration du parcours de santé et/ou de vie pour le patient ou son entourage

On va par exemple évaluer l'impact du médicament en termes de réduction de morbidité ou de mortalité (10).

« **La gravité de l'affection** » et « **le caractère préventif, curatif ou symptomatique** » sont les deux critères les moins importants et ils ne donnent généralement pas lieu à des débats (10).

Le Code de la sécurité sociale prévoit que chaque spécialité doit faire l'objet d'une réévaluation tous les 5 ans (13). En pratique, ces réévaluations sont examinées dans le cadre de procédures d'instruction simplifiées (PIS) et aboutissent au maintien du SMR dans 90 % des cas.

Nous verrons dans la seconde partie un contre-exemple avec notamment le ziconotide qui a vu son SMR être modifié.

I.4.2.2. Les différents niveaux

Une fois les cinq critères précédents étudiés, la CT va déterminer si le SMR est suffisant ou non pour justifier une prise en charge (14).

Il y a trois facteurs qui peuvent amener le SMR à être insuffisant :

« Tout d'abord, il peut s'agir d'une perte de chance avérée pour le patient ou ne pouvant être écartée au regard des comparateurs pertinents, une absence de place dans la stratégie thérapeutique ou une place jugée comme « non établie » par la CT.

Un médicament visant un symptôme peu grave d'une maladie bénigne et non évolutive, dont la démonstration d'efficacité est de faible niveau de preuve et/ou dont la tolérance est médiocre. »

Au contraire, si le SMR est jugé suffisant, il y aura alors trois possibilités qui se répercuteront sur le taux de remboursement du médicament :

SMR majeur ou important taux de prise charge de 65 %.

SMR modéré taux de prise en charge de 30 %.

SMR faible taux de prix en charge 15 %.

Il ne faut pas oublier cependant que le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné et qu'il peut évoluer lorsque des données nouvelles sont produites ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.

De plus, le SMR est donné pour un médicament et pour une indication précise, un même médicament peut donc avoir des SMR différents en fonction de l'indication. Cela peut poser un certain nombre de problèmes lorsque l'on sait que le SMR déterminera le taux de remboursement.

I.4.3. Amélioration du service médical rendu

I.4.3.1. Définition

La définition de l'ASMR est moins précise que celle du SMR. En effet, le Code de la sécurité sociale nous dit dans l'article R163-18 (15) que :

« L'avis comporte l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament par rapport à ceux mentionnés ci-dessus et figurant sur la (ou les) liste(s) sur lesquelles l'inscription est sollicitée ; cette appréciation doit porter distinctement sur chacune des indications thérapeutiques mentionnées au 1° ci-dessus. L'amélioration du service médical rendu apporté par le médicament peut être majeure, importante, modérée, mineure ou inexistante. »

Les critères de jugement qui fondent l'appréciation de l'ASMR ne sont donc pas très explicites. C'est pourquoi la Commission de la transparence a publié dans sa doctrine les différents déterminants de l'ASMR (14).

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament (9).

Pour donner son avis, la Commission de la transparence portera une attention particulière aux critères suivants :

- La qualité de la démonstration.
- La quantité d'effets en termes d'efficacité clinique, qualité de vie et tolérance au regard de la robustesse de la démonstration.
- La pertinence clinique de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents.

I.4.3.2. Les différents niveaux

Comme pour le SMR, les niveaux de l'ASMR se subdivisent en 5 catégories allant du progrès thérapeutique majeur (ASMR I) à l'absence de progrès thérapeutique (ASMR V).

Tableau 3 : Les 5 niveaux d'ASMR (10)

ASMR I	Progrès thérapeutique majeur.	Correspond aux situations de bouleversement thérapeutique, tous les déterminants sont jugés satisfaisants.
ASMR II	Progrès thérapeutique important.	Médicaments qui ont démontré une supériorité importante associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité.
ASMR III	Progrès thérapeutique modéré.	Médicaments qui ont démontré une supériorité modérée associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité.
ASMR IV	Progrès thérapeutique mineure.	Démonstration et/ou une quantité d'effet non optimale au vu du contexte médical. Progrès de faible ampleur par rapport à l'existant.
ASMR V	Absence de progrès thérapeutique.	Démonstration fondée sur une étude de non-infériorité ou médicament générique, biosimilaire.

Les différents niveaux de l'ASMR vont ensuite permettre au Comité économique des produits de santé (CEPS) de déterminer le prix public du médicament concerné.

Les médicaments, une fois mis sur le marché, sont donc soumis à de nombreuses Commissions. Celles-ci déterminent l'efficacité et l'utilité du médicament, eu égard au besoin médical.

La deuxième partie de cette thèse présentera les différentes molécules thérapeutiques issues d'organismes marins avec leurs SMR et ASMR respectifs.

II. Les molécules thérapeutiques issues des organismes marins

Les mers et océans recouvrent 71 % de la planète Terre. Ils ont été le lieu du développement de la vie sur Terre. Les premiers organismes marins sont apparus, il y a 3,8 milliards d'années contre 400 millions d'années pour les organismes terrestres.

Ces premiers organismes marins étaient des êtres unicellulaires qui peu à peu ont évolué et forment actuellement une vaste biodiversité. En effet, 28 des 36 phyla du règne animal se situent dans le milieu marin.

Actuellement, seulement 250 000 espèces marines ont été répertoriées, mais on estime à plus de deux millions le nombre d'espèces dans les océans. En comparaison, les espèces terrestres sont au nombre de 1,3 million dont 850 000 espèces d'insectes.

Le milieu marin regroupe une exceptionnelle biodiversité, on y retrouve : les animaux vertébrés (les mammifères marins, les poissons) ; les invertébrés (crustacés, cnidaires, mollusques et bien d'autres familles), les animaux unicellulaires, les algues et autres cyanobactéries (cf. schéma ci-dessous).

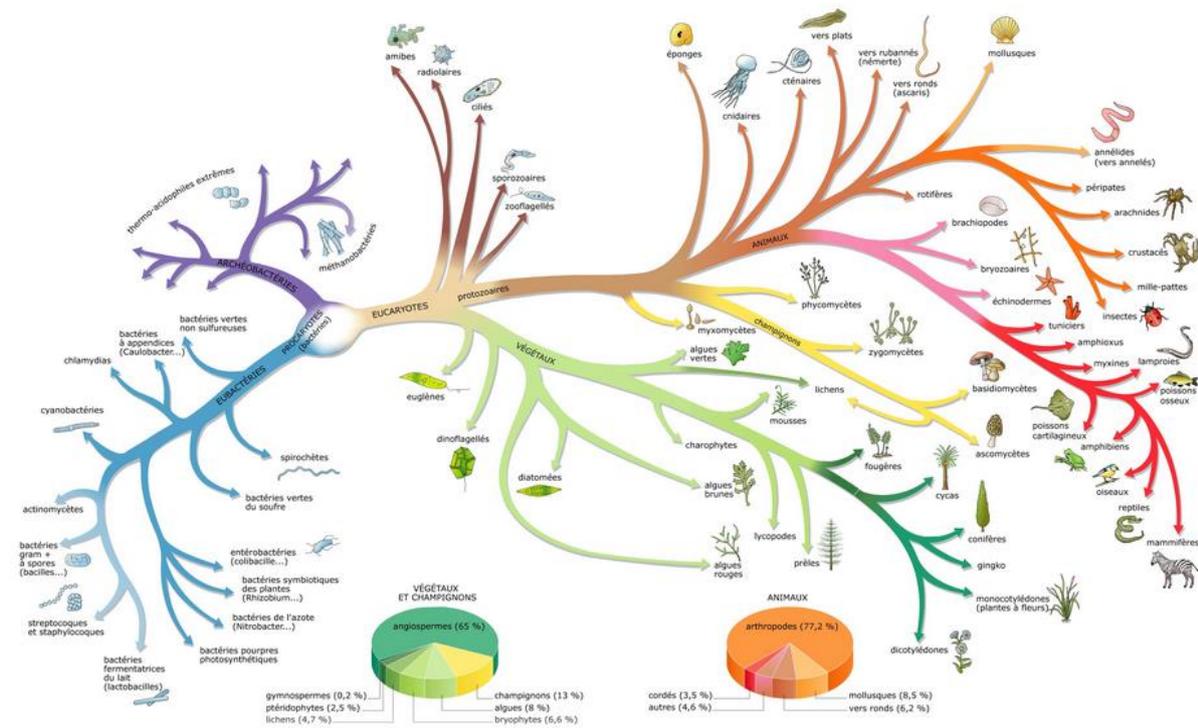


Figure 3 : Représentation simplifiée de la classification des espèces (16)

Ces organismes contribuent de manière majeure et vitale au cycle de l'eau, du CO₂, du méthane, de nombreux minéraux et de l'oxygène. Ils jouent également un rôle dans la régulation du climat de la Terre.

Les scientifiques sont partis du principe que l'eau est un milieu qui dilue et que pour être active une molécule devait donc être très puissante. Ce postulat laissant présager une chimiobiodiversité considérable.

Les médicaments issus des organismes marins sont en France pour le moment peu nombreux. Il en existe à l'heure actuelle seulement cinq possédant l'AMM, mais d'autres devraient arriver sur le marché (étude de phase III).

II.1. Molécules thérapeutiques provenant des éponges (*Demospongiae*)

II.1.1. L'éribuline

L'éribuline (HALAVEN®) est une cétone macrocyclique issue d'une éponge japonaise et indiquée dans le traitement du cancer du sein.

II.1.1.1. Découverte

C'est en 1979 que le Professeur G.R. PETTIT détecte une molécule ayant une puissante activité tumorale sur une éponge *Axinella sp* prélevée dans l'archipel des îles Carolines. Malgré de nombreuses récoltes d'éponges, ce n'est qu'en 1991 qu'il réalise la purification et l'identification des deux composés actifs : l'homohalichondrine B et l'halichondrine B (17).

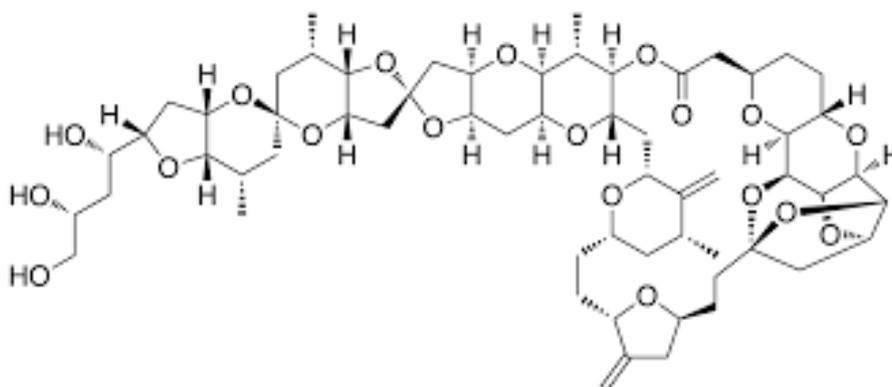


Figure 4 : Structure moléculaire de l'halichondrine B (17)

Ces molécules avaient déjà été découvertes par D. UEMURA et Y. HIRATA à partir d'une éponge japonaise *Halichondria okadai* (18). Ils isolèrent au total sept nouvelles halichondrines, dont l'halichondrine B, composé le plus actif de la série.

Par la suite, des chercheurs découvrirent également des halichondrines dans des espèces d'éponge de Nouvelle-Zélande, *Raspalia agminata* et *Lissodendoryx sp* (19).

La biomasse de toutes ces espèces étant très nettement insuffisante pour effectuer des essais cliniques par prélèvements, les chimistes s'attellèrent alors à la synthèse totale de cette molécule.

En 1992, Yoshito KISHI de l'université d'Harvard y parvint, mais le processus est long et la quantité d'halichondrines synthétisée insuffisante pour effectuer les essais cliniques (20). La molécule devait être réduite à ses composants essentiels, tout en maintenant, voire en améliorant son efficacité anticancéreuse.

La société pharmaceutique EISAN Inc. développa alors de nombreux dérivés synthétiques actifs et notamment le E7389 (le mésylate d'éribuline) qui a été approuvé par la « Food and drug administration » (FDA) en 2010 et a reçu son AMM en 2011 en Europe.

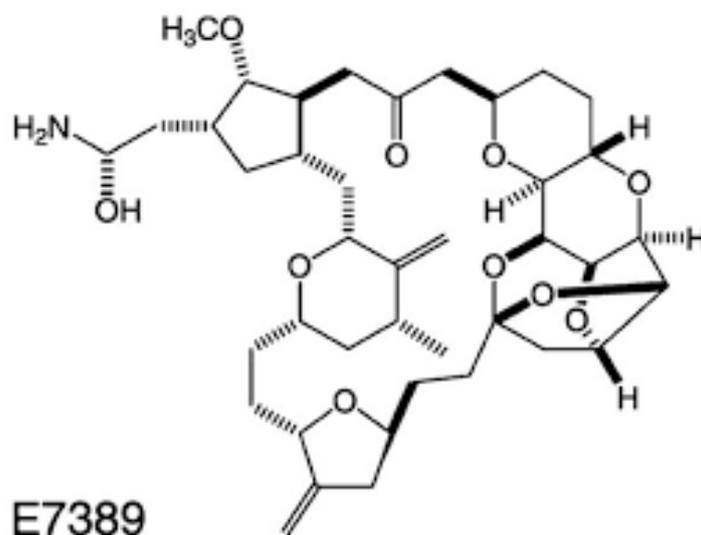


Figure 5 : Structure moléculaire de l'éribuline (17)

II.1.1.2. Biologie marine

L'*Halichondria okadai* est une éponge marine découverte par J. KADOTA en 1922. On la retrouve essentiellement sur les côtes du Japon et sur quelques îles de l'océan Pacifique (21).

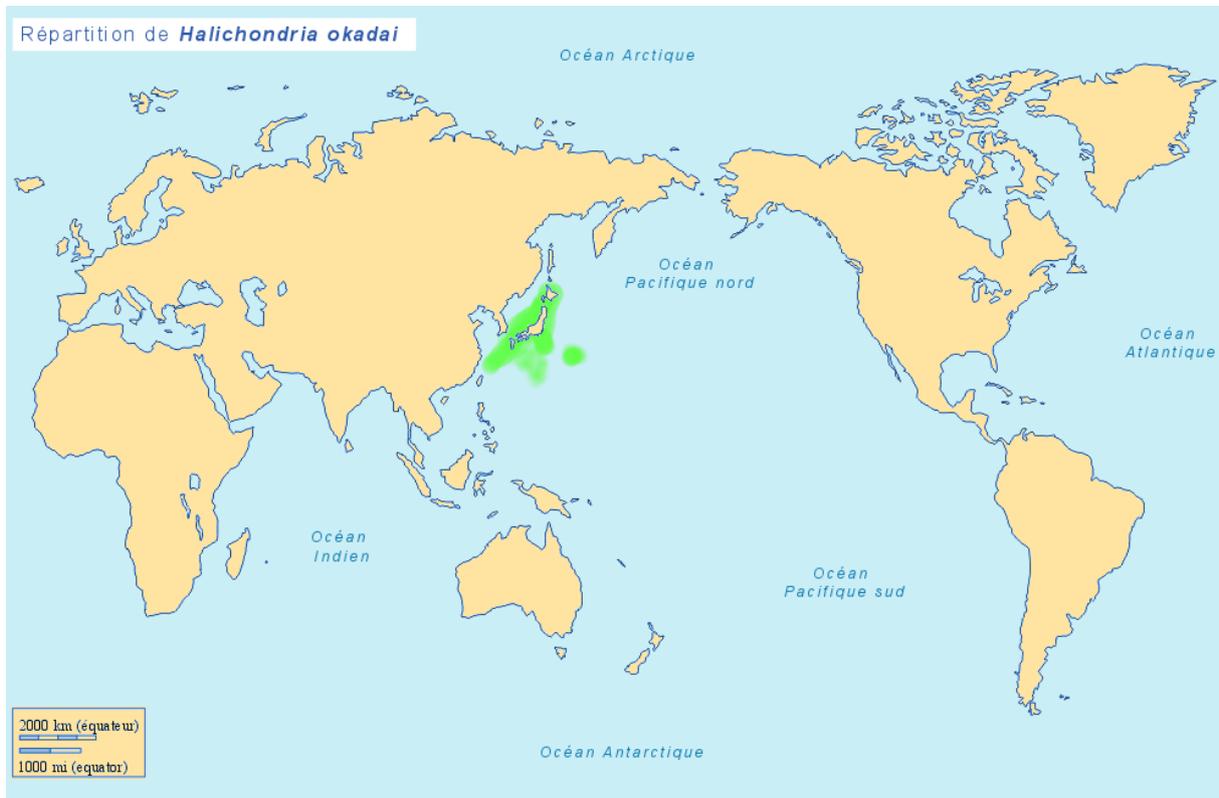


Figure 6 : Répartition géographique de *Halichondria okadai*

Classification :

Embranchement : Porifera

Classe : Demospongiae

Ordre : Suberitida

Famille : Halichondriidae

Les éponges approvisionnent leurs cellules en oxygène par simple diffusion à travers les parois cellulaires et ne disposent d'aucun système respiratoire. De même, les déchets issus du métabolisme de l'éponge (CO₂, NH₄, etc.) sont évacués par diffusion. Il n'existe pas de système excréteur (22).

L'*Halichondria okadai*, comme toutes les éponges, est un animal filtreur qui se nourrit de microparticules : bactéries, algues unicellulaires, débris organiques. L'eau va donc pénétrer dans l'éponge par des orifices de petite taille, appelés pores ou

ostioles, et en ressort par des orifices de plus grande taille, appelés oscules. Dans une certaine mesure, elles sont capables de réguler les débits pompés, grâce à la contraction de certains orifices. On estime que certaines éponges peuvent filtrer jusqu'à 20 000 fois leur volume d'eau en une journée (22).



Figure 7 : Photo de *Halichondria okadai* (23)

II.1.1.3. Le médicament

II.1.1.3.1. Indications

Le HALAVEN® a eu son autorisation de mise sur le marché en 2011 pour les indications suivantes :

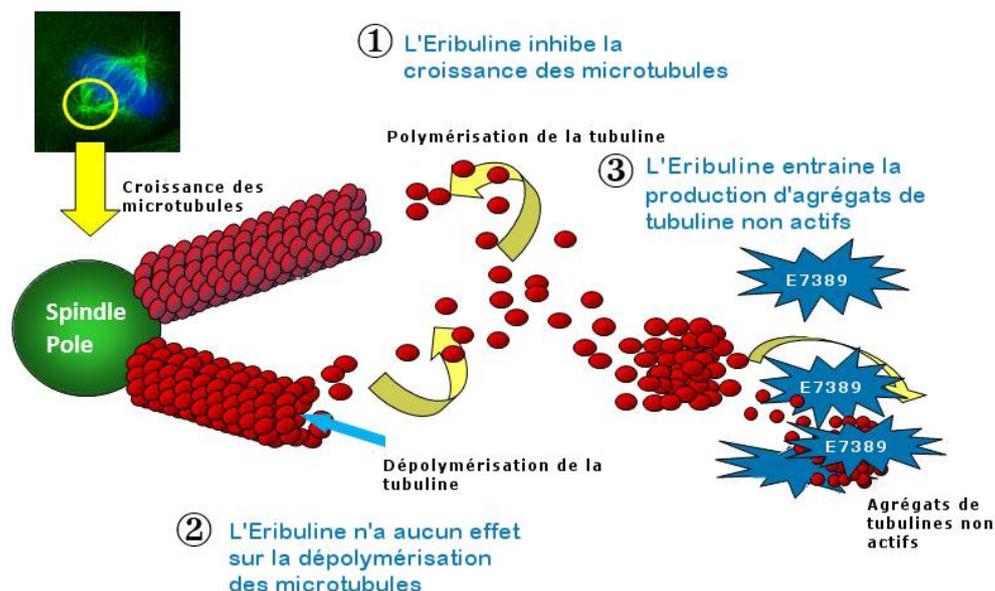
- Le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein, localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie, pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.
- Le traitement des patients adultes atteints d'un liposarcome non résecable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique.

Depuis quelques années, l'éribuline fait partie des médicaments à surveillance renforcée du fait d'un manque de recul sur ses données pharmacologiques. Cette mesure vise donc à porter une attention particulière sur cette molécule.

II.1.1.3.2. Mécanisme d'action

L'éribuline mésylate est une cétone macrocyclique, analogue de synthèse de l'halichondrine B, qui va inhiber la dynamique des microtubules (23).

D'après des études récentes, le mécanisme d'action est différent des autres molécules de cette famille (24). L'éribuline se fixe sur un site unique, sur la β -tubuline, pour stopper la polymérisation des microtubules ce qui entraîne plutôt la suppression de la polymérisation des microtubules que leur dépolymérisation (25). Cela va entraîner le blocage complet et irréversible de la phase G2/M du cycle cellulaire et ainsi engendrer la mort par apoptose de la cellule (26).



Jordan MA, et al. Mol Cancer Ther. 2005;4:1086-1095.
Jordan MA et al. Current Cancer Drug Targets. 2007; 7:730-742.

Figure 8 : Mécanismes d'action de l'éribuline (27)

II.1.1.3.3. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Il n'existe pour l'instant que deux véritables contre-indications :

- L'hypersensibilité à la molécule.
- L'allaitement.

C'est un inhibiteur faible du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4).

II.1.1.3.4. Effets indésirables

Concernant les mises en garde spéciales, il existe surtout des problèmes hématologiques qui surviennent fréquemment il faudra donc effectuer des numérations de formule sanguine fréquentes.

Les deux mises en gardes à noter sont : la survenue de neuropathie périphérique qui doit amener le praticien à réduire la posologie et le risque d'allongement de l'espace QT qui doit nécessiter une surveillance renforcée à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG).

Tableau 4 : Effets indésirables de l'éribuline

	Très fréquent (≥ 1/10)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, leucopénie, anémie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit.
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique, céphalées.
Affections respiratoires	Dyspnée, toux.
Affections gastro-intestinales	Nausées, constipation, diarrhée, vomissements.
Affections de la peau	Alopécie.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies et myalgies, dorsalgies, douleurs dans les extrémités.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue/asthénie, pyrexie.
Investigations	Perte de poids.

Ici, ne sont présentés que les effets indésirables les plus fréquents, mais ce médicament présente de nombreux autres effets indésirables graves.

Il existe des fiches-patients qui permettent de les rassurer et de savoir comment réagir lors de la survenue de ces effets indésirables (28).

II.1.1.3.5. SMR et ASMR

La Commission de la transparence a émis au total quatre avis concernant l'HALAVEN®. Le premier en 2011 correspondant à la date où le médicament a obtenu son autorisation de mise sur le marché. Le deuxième et le troisième avis ont été effectués en 2015 et 2017 et concernent une extension d'indication. Enfin, le dernier avis a été rendu en 2018 et porte sur une réévaluation du SMR et de l'ASMR à la suite de la saisie conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins (29).

Le SMR est jugé au début important dans l'indication de l'AMM. Ensuite, le SMR restera toujours à ce niveau malgré les extensions d'indications.

Concernant l'ASMR, sa valeur a été plus fluctuante. L'avis initial a été une amélioration du service médical rendu mineur (ASMR IV) (30). Puis en 2015, la Commission a fait la distinction entre la stratégie thérapeutique apportée : son ASMR était inexistante (ASMR V) en 2ème ligne de traitement et mineur (ASMR IV) en 3ème ligne de traitement (31).

En 2017, à la suite de l'extension d'indication l'ASMR est passé à modéré (ASMR III) (32). Et enfin, en 2018, l'ASMR est redevenue (comme en 2015 avec la distinction de stratégie thérapeutique) mineure en 3ème ligne et inexistante en 2ème ligne (33).

Voir **l'annexe 1** pour plus de précisions concernant les différents avis de la Commission de la transparence.

II.1.2. La cytarabine et la gemcitabine

La cytarabine et la gemcitabine sont des inhibiteurs compétitifs de l'ARN messager. Ils sont utilisés dans les traitements de certains types de cancers.

II.1.2.1. Découverte

C'est en 1951 que Werner BERGMANN décrit pour la première fois des nucléosides particuliers présents dans une éponge marine : la spongouridine et la spongothymidine (cf. schéma ci-dessous) (34).

C'est sur l'espèce *Tectitethya crypta* qu'on retrouve sur le littoral de la Floride que W. BERGMANN a fait cette découverte. Ces nucléosides atypiques présentent une structure inhabituelle. En effet, ce sont des analogues des bases pyrimidiques et puriques, mais le ribose est remplacé par une arabinose (35). Les chercheurs se sont alors rendus compte que la spongothymidine était efficace contre certains virus (36).

Après de nombreuses années d'études de ces molécules, les chimistes organiciens réussirent à synthétiser deux analogues : l'Ara-C (D-arabinosyl cytosine, ou cytarabine) et l'Ara-A (D-arabinosyl adénine, ou vidarabine) (37).

La cytarabine (CYTOSAR-U®) a reçu son autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis en 1969 dans le traitement de certaines leucémies.

La vidarabine (VIRA-A®) a été autorisée en 1976 dans le traitement des kératoconjunctivites virales et des kératites herpétiques. Cette dernière a été retiré du marché au début des années 2000.

A la suite de cette réussite, des équipes se sont lancées dans la recherche de composés analogues.

En 1980, Larry HERTEL et ses collègues découvrent qu'en substituant deux atomes de fluor à la place d'un hydrogène en position 2' de la cytarabine, la molécule obtenue est bien plus cytotoxique (38). Il s'agit de la gemcitabine qui obtiendra son autorisation de mise sur le marché en 1996 en France.

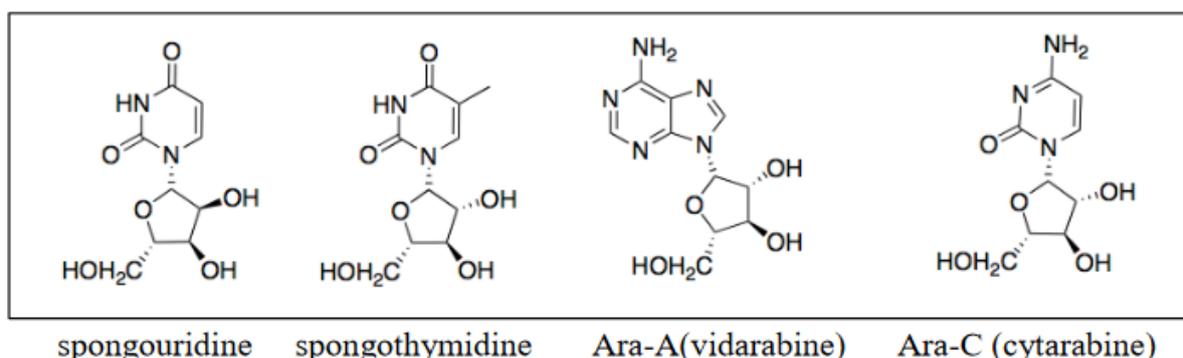


Figure 9 : Structures des dérivés nucléosidiques issus de *Tectitethya crypta* comparés aux molécules actives commercialisées

II.1.2.2. Biologie marine

La *Cryptothethya crypta*, aussi appelée *Tectitethya crypta*, est une éponge marine retrouvée dans les Caraïbes. Elle a été découverte par le Professeur LAUBENFELS en 1949 (39).

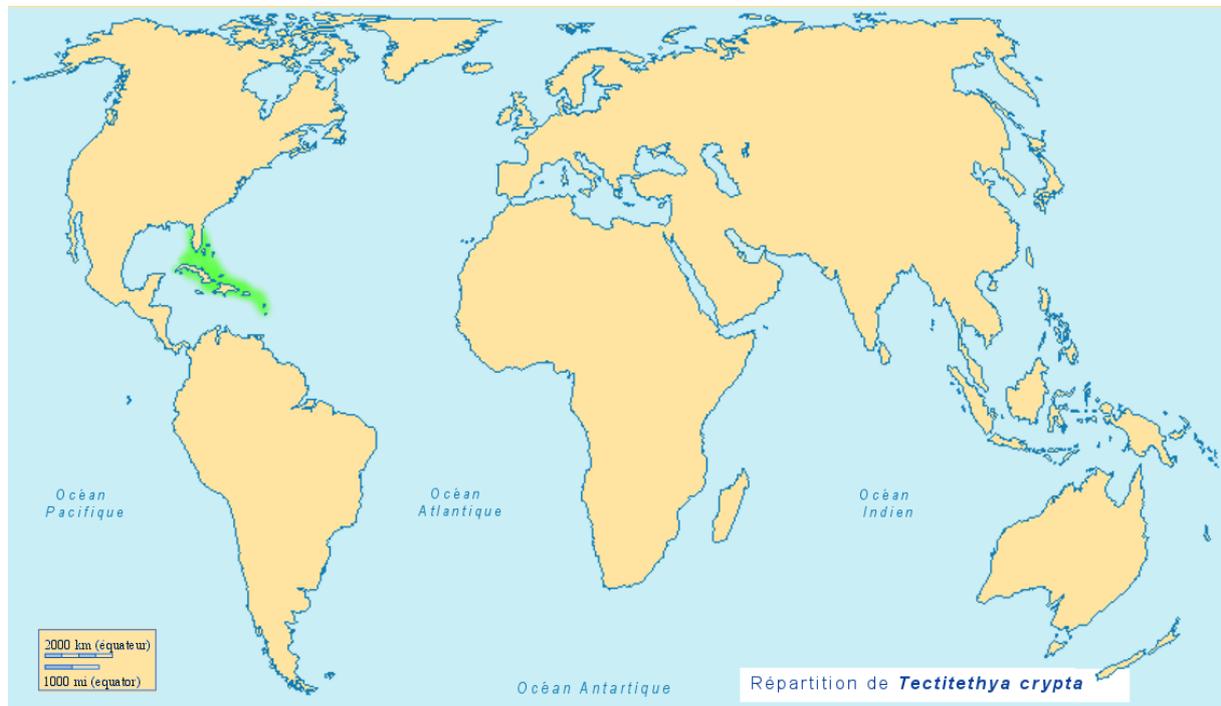


Figure 10 : Répartition géographique de *Tectitethya crypta*

Classification (40) :

Embranchement : Porifera

Classe : Demospongiae

Ordre : Tethyida

Famille : Tethyidae

Il s'agit d'une éponge massive qui vit dans les eaux peu profondes. Souvent, elle est recouverte de sable et d'algues ce qui lui permet notamment de s'ancrer. D'après une étude *Tectitethya crypta* utilise les sédiments pour sa morphogénèse (41).



Figure 11 : Photo de *Tectitethya crypta* (42)

II.1.2.3. La cytarabine : le médicament

II.1.2.3.1. Indications

La cytarabine (ARACYTINE®) est indiquée dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques notamment en rechute, dans les leucémies aiguës myéloblastiques dites réfractaires et dans les leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute, et leucémies secondaires (43).

À noter qu'il existe une spécialité récente (début 2019) comprenant à la fois de la daunorubicine et de la cytarabine (VYXEOS®) indiquée dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (44).

II.1.2.3.2. Mécanisme d'action

La cytarabine aussi appelé arabinose de cytosine (ARA-C) est un analogue nucléosidique de la pyrimidine. Il appartient à la classe des antimétabolites spécifique de la phase S du cycle cellulaire (phase de division cellulaire).

Après l'entrée de la molécule à l'intérieur des cellules, elle va subir une triple phosphorylation pour former la cytarabine triphosphate (ARA-CTP). Une fois sous cette forme l'ARA-CTP va s'insérer sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) à la place de la désoxycytidine et provoquer un arrêt de la synthèse d'ADN aboutissant à l'apoptose de la cellule (45).

Des résistances à la cytarabine peuvent survenir et sont expliquées par différents mécanismes.

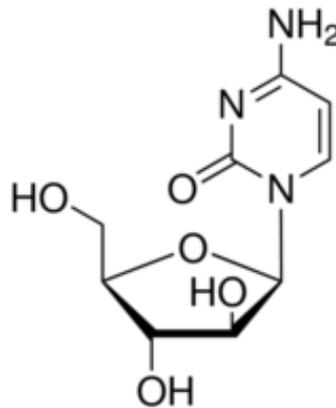


Figure 12 : Structure moléculaire de la cytarabine (45)

II.1.2.3.3. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Il existe quelques contre-indications à l'utilisation de la cytarabine :

- Hypersensibilité à la molécule.
- Aplasie médullaire préexistante.
- Encéphalopathies dégénératives et toxiques, notamment après emploi du méthotrexate ou de traitement par radiations ionisantes
- Grossesse et allaitement.
- Association avec le vaccin de la fièvre jaune.

Si le patient est traité aussi par anticoagulant oral, il est important d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (International normalized ratio) car il peut y avoir une éventuelle interaction entre ces médicaments et la chimiothérapie anticancéreuse.

II.1.2.4. La gemcitabine : le médicament

II.1.2.4.1. Indications

La gemcitabine (GEMZAR®) est indiquée dans le traitement du cancer de la vessie, dans l'adénocarcinome du pancréas, en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), dans le carcinome épithélial de l'ovaire (en deuxième intention) et dans le cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique (46).

II.1.2.4.2. Mécanisme d'action

La gemcitabine (isomère β 2'-déoxy-2',2'-difluorocytidine) appartient aux antimétabolites analogues de la pyrimidine. Il s'agit d'une prodrogue qui a besoin d'être phosphorylée pour être active. Le mécanisme est assez complexe, les différents métabolites actifs vont inhiber la ribonucléotide réductase et inhiber également l'activité de la polymérase et de la désaminase.

Ce qui entraînera une diminution de la réplication d'ADN et une mort par apoptose de la cellule (46)(47).

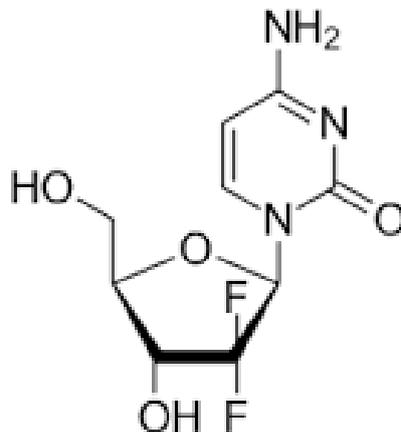


Figure 13 : Structure moléculaire de la gemcitabine (48)

II.1.2.4.3. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Les contre-indications à la gemcitabine sont les suivantes :

- Hypersensibilité connue.
- Association concomitante de la gemcitabine et de la radiothérapie, en raison du risque de radiosensibilisation, d'apparition de fibroses pulmonaires et œsophagiennes sévères.
- Association avec le vaccin contre la fièvre jaune.
- Association avec le cisplatine en cas d'insuffisance rénale sévère.

Si le patient est traité aussi par anticoagulant oral, il est important d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR, car il peut y avoir une éventuelle interaction entre ces médicaments et la chimiothérapie anticancéreuse.

II.1.2.4.4. Effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous ne sont présentés que les effets indésirables très fréquent (> 1/10) et fréquent (> 1/100 à 1/10) :

Tableau 5 : Comparaison des effets indésirables cytarabine et gemcitabine

	CYTARABINE	GEMCITABINE
Infections et infestations	Infections si dose élevée.	Infections fréquentes.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, mégaloblastose, leucopénie et thrombocytopénie.	Leucopénie, thrombocytopénie et anémie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, hyperuricémie.	Anorexie.
Affections du système nerveux	Si dose élevée effet cérébelleux, dysarthrie, nystagmus.	Céphalées, Insomnie, Somnolence.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, toux, rhinite.
Affections gastro-intestinales	Dysphagie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée.	Vomissements, Nausées, Diarrhée, Stomatite, Constipation.
Affections hépatobiliaires	Elévation des aspartates aminotransférases (ASAT), alanines aminotransférases (ALAT) et phosphatases alcalines, Elévation de la bilirubine.	Elévation des ASAT, ALAT et phosphatases alcalines, Elévation de la bilirubine.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème, dermatite bulleuse, urticaire, vascularite, alopecie.	Eruptions cutanées allergiques, Alopecie, Prurit, sueurs.
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale, myalgie.
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie, protéinurie faible.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, thrombophlébite au point d'injection.	Symptômes grippaux, œdème périphérique, fièvre, asthénie, Frissons.
Affections oculaires	Conjonctivite hémorragique réversible, kératite.	

La cytarabine peut provoquer « le syndrome de la cytarabine » qui se caractérise par de la fièvre, une myalgie, des douleurs osseuses, un exanthème, une conjonctivite et des nausées qui peuvent intervenir entre 6 à 12 heures après le début du traitement.

Comme la plupart des anticancéreux, de nombreuses fiches d'information pour le patient sont disponibles notamment sur les sites des observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques (OMÉDIT) (49).

II.1.2.4.5. SMR et ASMR

Concernant la cytarabine, la Commission de la transparence a réévalué son avis à plusieurs reprises à la suite de la commercialisation de son générique.

Tous les avis sont cohérents en jugeant le SMR important et comme pour tous les génériques l'ASMR est inexistant (V) (50).

Une seule exception est à noter, il s'agit de la spécialité comprenant à la fois de la cytarabine et de la daunorubicine (VYXEOS®). En février 2019, la Commission a considéré que ce médicament apportait une amélioration du service médical rendu mineur (ASMR IV) par rapport à un protocole de chimiothérapie comportant de la daunorubicine et de la cytarabine, le SMR restant toujours important (51).

Concernant la gemcitabine, la situation est la même que pour la cytarabine. Les médicaments sont nombreux du fait des génériques. Pour résumer, tous les médicaments possèdent un SMR important dans toutes ses indications exceptées dans l'indication « traitement du carcinome épithélial de l'ovaire » ou la Commission n'a pas pu se prononcer en l'absence de donnée clinique. L'ASMR apparaît quant à elle systématiquement inexistante (ASMR V) (52).

Voir l'**annexe 2** pour plus de précisions concernant les différents avis de la Commission de la transparence.

II.2. Molécules thérapeutiques provenant de mollusques

II.2.1. Le ziconotide

II.2.1.1. Découverte et origine

C'est au début des années 1980 que Michael MCINTOSH, chercheur scientifique de l'université de l'Utah (Salt Lake City), observe le comportement atypique d'une souris après l'injection du venin de *Conus magus*, un mollusque marin récolté aux Philippines (53).

Il commence alors à purifier les peptides dans le venin et il découvre, avec l'aide du laboratoire de Doju Yoshikami, que ce venin inhibe certains canaux calciques (54). D'autres universitaires E. McCleskey, A. Fox et R. Tsien ont montré plus tard que le peptide découvert bloquait sélectivement le canal calcique de type N. Ce canal provoque une paralysie chez les poissons et les amphibiens, car il joue un rôle dans la transmission neuromusculaire. Chez les mammifères, on a montré que le canal de type

N était la cible par laquelle les récepteurs d'opiacés supprimaient l'activité synaptique des nocicepteurs (55).

C'est à partir de ce moment que les chercheurs se sont dit que le ziconotide pourrait être utilisé comme un antalgique. Il a fallu attendre environ vingt ans pour que le médicament soit commercialisé sous le nom de ziconotide (PRIALT®) et approuvé par la FDA. En France, l'AMM a été délivrée fin 2005 et sa commercialisation s'effectue depuis 2008 (56). Il est à noter que désormais la synthèse de la molécule est effectuée par les industriels et qu'il n'est plus nécessaire de récolter les cônes pour en extraire le principe actif.

II.2.1.2. Biologie marine

Le *Conus magus* a été décrit par Carl VON LINNÉ en 1758, c'est un gastéropode marin de la famille des conidés. La taille d'une coquille adulte varie entre 16 et 94 mm et va présenter des motifs et des teintes de couleurs très variables (57).



Figure 14 : Photo de *Conus magus* (58)

On va retrouver cette espèce dans les eaux chaudes de la mer Rouge, dans l'océan Indien ainsi que dans l'océan Pacifique.

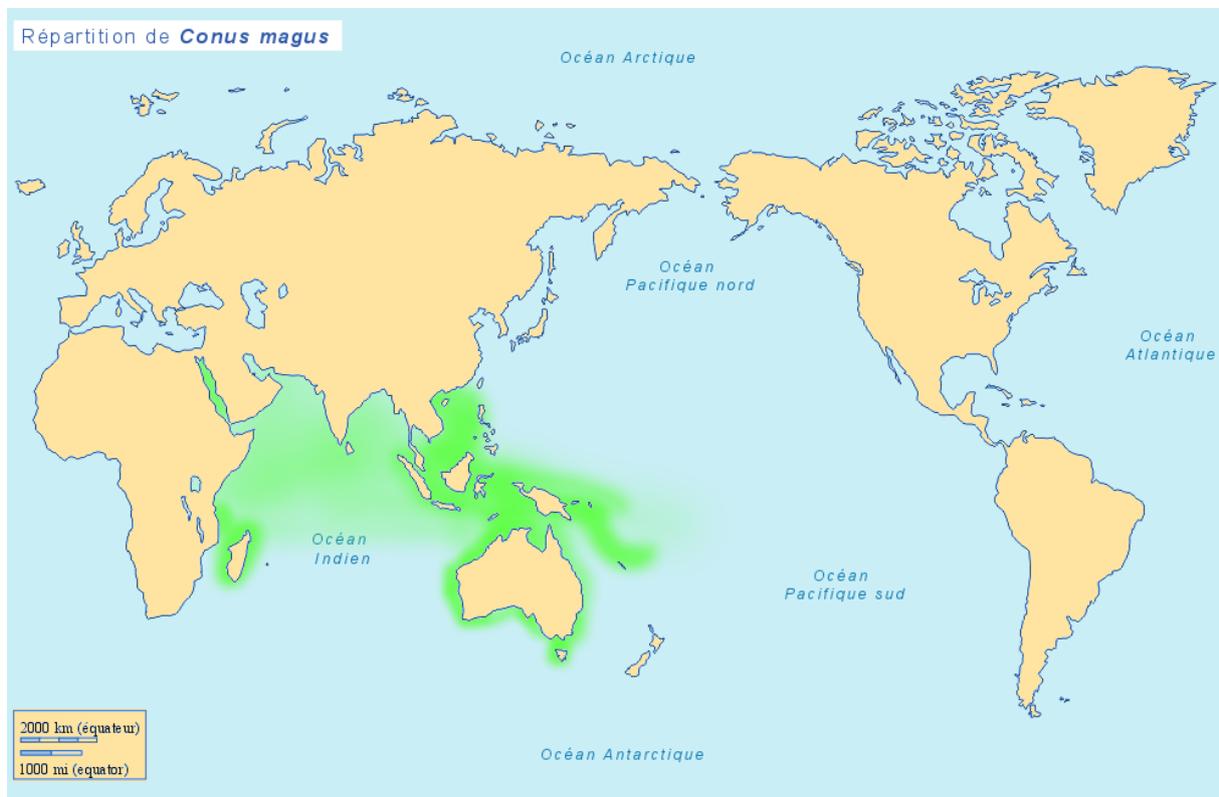


Figure 15 : Répartition géographique de *Conus magus*

Classification :

Embranchement : Mollusca

Classe : Gastropoda

Ordre : Neogastropoda

Famille : Conidea

Comme tous les coquillages de la famille des *Conus*, il s'agit d'une espèce sciaphile, c'est-à-dire qu'il va être dissimulé la journée et qu'il ne va sortir que la nuit pour se nourrir.

Cette espèce piscivore a besoin de tuer ses proies aussi rapidement que possible et produit donc un venin extrêmement puissant au bout de son « harpon ». C'est de ce venin que provient la molécule de ziconotide (57).

II.2.1.3. Le médicament

II.2.1.3.1. Indications

Le ziconotide est indiqué dans le traitement des douleurs intenses, chroniques chez les adultes nécessitant une analgésie intrarachidienne (59).

Cependant, la CT recommande dans son rapport de 2008 (56), une indication plus restreinte :

« Traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale. »

Il s'agit d'une utilisation intrathécale. Il est administré en perfusion continue par l'intermédiaire d'un cathéter intrarachidien, avec une pompe à perfusion mécanique externe ou implantée à demeure, et pouvant délivrer un volume de perfusion précis.

II.2.1.3.2. Mécanisme d'action

Le ziconotide est l'équivalent synthétique de l' ω -conotoxine, peptide formé de 25 acides aminés (cf. Figure 17 ci-dessous).

Il s'agit d'un analgésique environ mille fois plus actif que la morphine. Comme nous l'avons vu le ziconotide agit comme inhibiteur sélectif des canaux calciques de type N. Ce qui va inhiber la libération de substances neurochimiques pro-nociceptives telles que le glutamate, le peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), et la substance P dans le cerveau et la moelle épinière, ce qui soulage de la douleur (55).

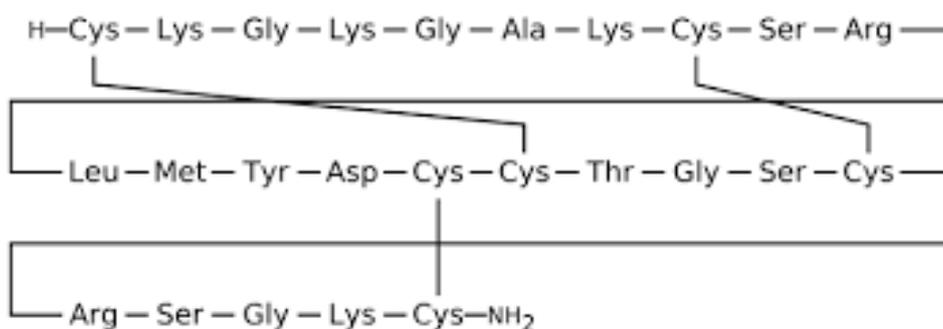


Figure 16 : Structure simplifiée du ziconotide : peptide formé de 25 acides aminés (60)

II.2.1.3.3. Contre-indications

Il n'y a pas énormément de contre-indication excepté l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. De plus, il est contre-indiqué d'utiliser le ziconotide en association avec une chimiothérapie.

Concernant la grossesse, il n'existe pas de données ; l'utilisation n'en est donc pas recommandée.

II.2.1.3.4. Effets indésirables

Tout d'abord, il y a un fort risque d'infection, dû au mode d'administration intrarachidienne, qui est un geste invasif.

Ensuite, on retrouvera des affections psychiatriques (état confusionnel, anxiété, hallucinations...), des affections du système nerveux avec notamment des sensations vertigineuses, des céphalées et des troubles mnésiques, ainsi que d'autres troubles plus généraux (perte d'appétit, anorexie, fatigue, asthénie). De plus, il y aura fréquemment un flou visuel, une hypotension orthostatique, des nausées et vomissements (59).

Ce qui est présenté n'est pas une liste exhaustive. Il ne s'agit que des effets indésirables les plus fréquents ou les plus importants.

D'un point de vue biologique, on remarquera une augmentation du taux sanguins des CPK (créatinine phosphokinase).

La Commission de la transparence insiste particulièrement sur les effets indésirables infectieux et neuropsychiatriques.

II.2.1.3.5. Service médical rendu et amélioration

Dans son rapport de 2008 concernant le ziconotide (56), la Commission de la transparence a évalué le SMR comme important et l'ASMR comme de niveau de IV (mineur).

Suite à la sortie de l'étude PRIME (61), la CT a été amenée à réévaluer cette molécule dans un rapport sorti en 2018 : le SMR est maintenant mineur et l'ASMR V c'est-à-dire inexistante (62).

La place du ziconotide dans l'offre de soin semble donc remise en question.

Etude PRIME

Dans son avis de 2008, la CT avait souhaité être destinataire des résultats de l'étude PRIME (*Patient Registry of Intrathecal pain Management in Europe*).

Il s'agit d'une étude observationnelle ouverte.

Les conclusions de cette étude rapportent que 197 patients sur 219 (90 %) ont rapporté au moins un événement indésirable, de plus la moitié des patients ont rapporté des événements indésirables graves qui ont conduit au décès de 22 % des patients.

Le critère de jugement principal était un score de douleur composite (EVA).

Le rapport de la Commission de la transparence (62)

L'avis de la CT est sans appel :

« En l'absence de données d'efficacité disponibles au-delà de 3 semaines de traitement, et compte tenu du risque infectieux et neuropsychiatrique et de la survenue de nombreux événements indésirables, un rapport efficacité/effets indésirables défavorable ne peut être écarté. »

De plus concernant sa place dans la stratégie thérapeutique :

« La spécialité PRIALT®, en monothérapie ou en association, reste une option thérapeutique de dernier recours dans le traitement des douleurs chroniques sévères et réfractaires aux autres traitements antalgiques, y compris à la morphine par voie intrathécale ».

Concernant l'ISP, le ziconotide n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Le ziconotide a donc vu son SMR et son ASMR diminuer étant donné les nombreux effets indésirables survenant lors de la prise de ce médicament.

Voir **l'annexe 3** pour plus de précisions concernant les différents avis de la Commission de la transparence.

II.2.2. Le brentuximab vedotin

Le brentuximab vedotin (ADCETRIS®) est un anticorps monoclonal conjugué à un agent cytotoxique utilisé dans le traitement de certains lymphomes.

II.2.2.1. Découverte

En 1972, le chercheur américain G.R. PETTIT isole une molécule ayant une activité antitumorale sur un mollusque : *Dolabella auricularia* (63). Il s'agit d'un « lièvre de mer » qu'on retrouve dans l'océan Indien et l'océan Pacifique. En effet, il constate qu'un extrait de ce mollusque double la durée de vie des animaux atteints de leucémie P388 (64).

Après plus de dix ans de recherches, G.R. PETTIT et son équipe vont réussir à isoler, sur une collecte de près de deux tonnes, la substance clé : la dolastatine-10 (65).

Elle aura nécessité 23 purifications par chromatographies successives générant 20 000 fractions. Plus d'un an plus tard et en utilisant la technique de résonance magnétique nucléaire (RMN) à haut champ, la structure de cette molécule fut découverte (cf. schéma ci-dessous).

On estimait à 700 tonnes le poids de lièvres de mer nécessaire pour effectuer les essais cliniques, ce qui n'a pas pu être réalisé pour des raisons économiques et écologiques.

Les chercheurs ont alors entrepris d'essayer de synthétiser la molécule et ce n'est qu'en 1989 qu'on a pu synthétiser suffisamment de dolastatine-10 pour engager les études précliniques et cliniques.

La dolastatine-10 possède 512 isomères possibles dus aux neuf centres chiraux de la molécule. Il faudra au total 28 étapes et de nombreux essais pour synthétiser la molécule (65).

D'après des recherches plus récentes, il est très vraisemblable que les différentes dolastatines retrouvées ne sont pas produites par ce mollusque, mais par des cyanobactéries marines (*Caldora penicillata*) consommées par le *Dolabella auricularia* (66).

De nombreux essais cliniques ont été effectués sur différentes molécules apparentées à la dolastatine-10. Il existe pour l'instant en Europe qu'un seul médicament dérivant de cette molécule. Il s'agit de l'ADCETRIS® (brentuximab vedotin) qui est un dérivé monométhyl de l'auristatine E associé à un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD30 (cf. schéma ci-dessous).

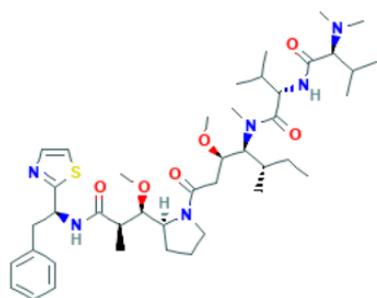


Figure 17 : Structure moléculaire de la dolastatine 10 (68)

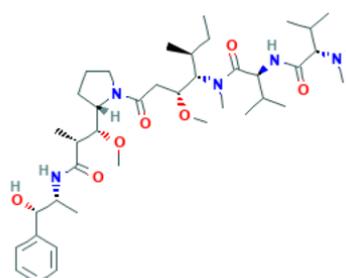


Figure 18 : Structure moléculaire de l'auristatine E (68)

II.2.2.2. Biologie marine

Le *Dolabella auricularia* appartient à la famille des Aplysiidae. Il est aussi appelé « lièvre de mer à oreille » ou encore « Dolabelle commune » (67).

Selon les historiens, Agrippine utilisa des extraits de *Dolabella auricularia* pour empoisonner l'empereur romain Claude en 56 ap. J.-C. et permettre l'accession au trône de Rome de son fils Néron.

On le retrouve essentiellement dans la mer Rouge, l'océan Pacifique et l'océan Indien.

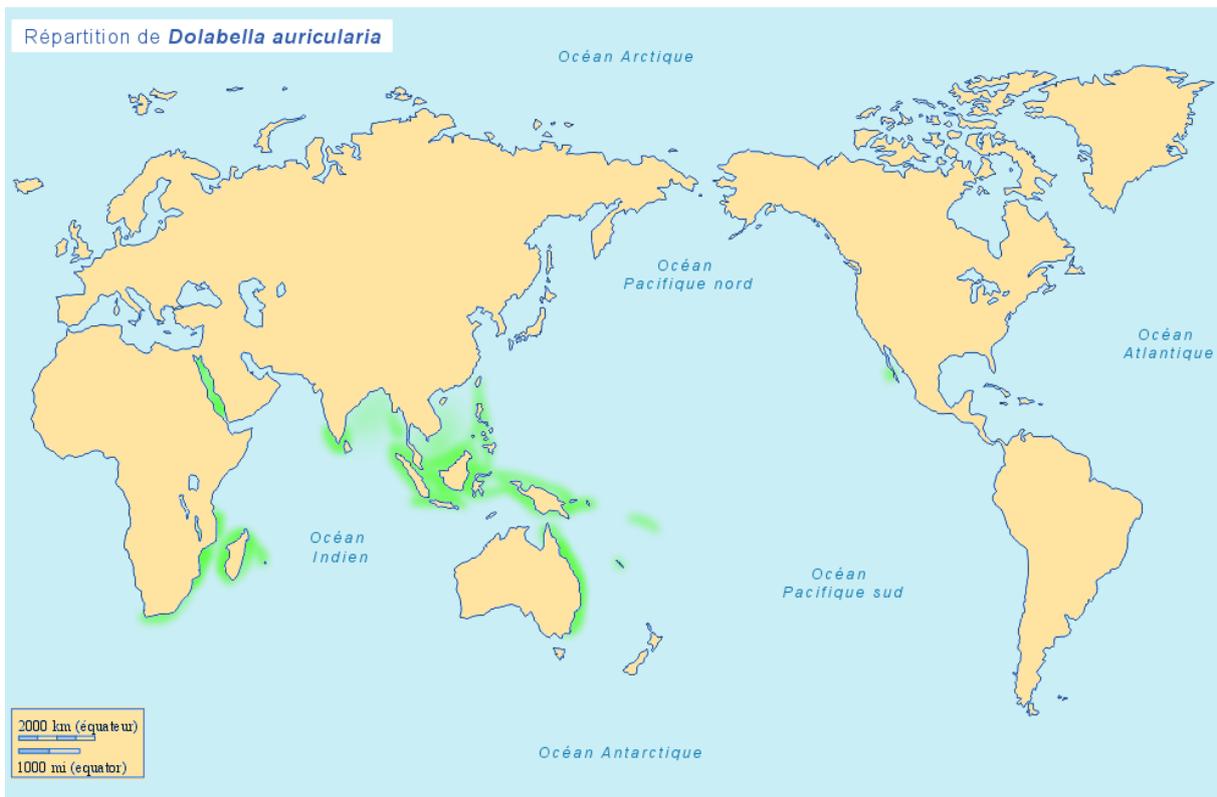


Figure 19 : Répartition géographique de *Dolabella auricularia*

Classification :

Embranchement : Mollusca

Classe : Gastropoda

Ordre : Aplysides,

Famille : Aplysiidae

C'est une espèce découverte par John LIGHTFOOT en 1786 qui peut mesurer jusqu'à 50 cm et possède une coloration assez variable d'un individu à l'autre.

Le Dolabelle commun est un herbivore qui va se nourrir de tout type d'algues (algues vertes, brunes ou rouges).



Figure 20 : Photo de *Dolabella auricularia* (68)

C'est une espèce hermaphrodite, mais qui nécessite au moins 2 partenaires. Les individus se positionnent tête contre queue et forment des chaînes de plusieurs individus (le premier ne servant que de femelles et le dernier uniquement de mâle).

La ponte a la forme de spaghettis emmêlés jaunâtres ou bruns, et est consommée en Asie du Sud-est et en Océanie (Philippines, Fidji, Samoa, Kiribati).



Figure 21 : Photo de ponte de *Dolabella auricularia* (68)

Dolabella auricularia a développé un système de défense original. Il dispose de glandes spécifiques qui vont sécréter un liquide blanc collant (= opaline) et un

colorant violet (= encre). Si un danger survient, l'animal est capable d'expulser un mélange de ces 2 substances chimiques, qui aveugle et désoriente les prédateurs. Ceux-ci sont d'ailleurs peu nombreux, on peut citer toutefois le poisson-ballon (genre *Arothron*) ou l'empereur bossu (*Monotaxis grandoculis*).

II.2.2.3. Le médicament

II.2.2.3.1. Indications

ADCETRIS® est indiqué dans le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte :

- Après une greffe autologue de cellules souches (ASCT).
- Après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement.

Il est aussi indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte.

Il est indiqué dans le traitement du lymphome T cutané (LTC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur (69).

Une extension d'indication a été effectuée en 2017 :

« Traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT ».

Comme nous le verrons par la suite la Commission de la transparence a donc évalué le médicament pour cette nouvelle indication (70).

Une autre extension en 2019 concernant l'indication (71) :

« Traitement du mycosis fongoïde et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur ».

II.2.2.3.2. Mécanisme d'action

Le brentuximab vedotin est un conjugué anticorps-médicament (ADC : antibody drug conjugate). Il est composé d'un anticorps monoclonal CD30 humain et de quatre molécules de monométhyl auristatine E (MMAE) reliés par liaisons covalentes (72).

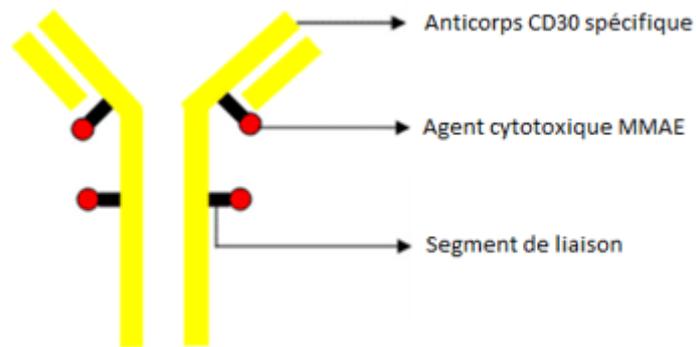


Figure 22 : Structure du brentuximab vedotin

Le MMAE est agent antinéoplasique qui lors de sa libération dans la cellule provoque une mort apoptotique sélective des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30.

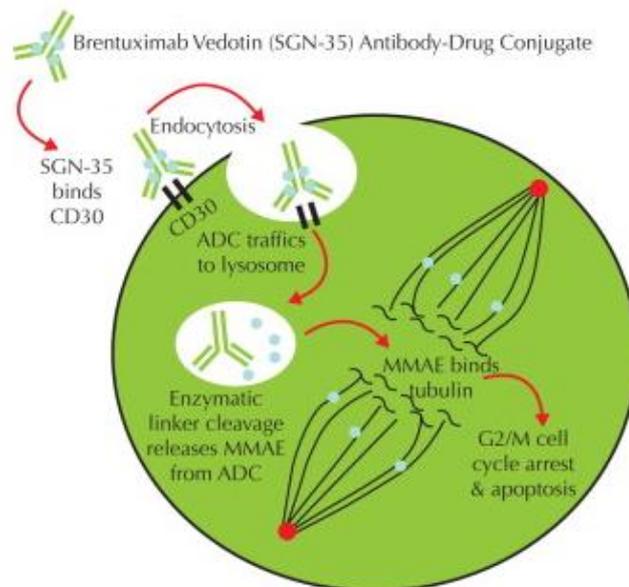


Figure 23 : Mécanisme d'action du brentuximab vedotin (73)

Le mécanisme d'action résulte d'un processus en plusieurs étapes. Dans un premier temps, la liaison de l'ADC à l'antigène CD30 à la surface de la cellule déclenche l'endocytose de ce complexe ADC-CD30. L'endosome fusionne ensuite avec les lysosomes, où les protéases vont cliver le segment de liaison et libérer le MMAE dans le cytoplasme. Celui-ci va former une liaison à la tubuline et perturber le réseau de microtubules provoquant la mort par apoptose (69).

II.2.2.3.3. Contre-indications et interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de bléomycine et de brentuximab vedotin est contre-indiquée en raison du risque de toxicité pulmonaire.

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés est également une contre-indication à prendre en compte.

Il existe des interactions avec les médicaments métabolisés par la voie du CYP3A4 (kétoconazole, rifampicine). Ces molécules peuvent fortement modifier les taux circulants de la MMAE et de ses métabolites.

II.2.2.3.4. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants :

Tableau 6 : Effets indésirables ADCETRIS®

	Réactions indésirables (monothérapie)	Effets indésirable (en association)
Infections	Infections des voies respiratoires supérieures.	Infections des voies respiratoires supérieures.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie.	Neutropénie, anémie, neutropénie fébrile.
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit.
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique sensitive, neuropathie périphérique motrice.	Idem qu'en monothérapie + sensations vertigineuses.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, dyspnée.	Idem qu'en monothérapie.
Affections gastro-intestinales	Nausées, diarrhées, vomissements, constipation, douleurs abdominales.	Idem + stomatite.
Affections hépatobiliaires		Elévation de l'alanine aminotransférase.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée, prurit.	Alopécie, éruption cutanée.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, myalgie.	Douleurs osseuses, arthralgie, dorsalgie, myalgie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, fièvre.	Idem.

II.2.2.3.5. SMR et ASMR

L'ADCETRIS® est passé deux fois devant la Commission de la transparence.

Tout d'abord, lors de son inscription en 2013, le service médical rendu avait été jugé important dans les indications concernées. De plus, la Commission a considéré que ce médicament apportait une amélioration du service médicale rendu modérée (ASMR III) en dépit de données très limitées (74).

Puis en 2017, à la suite d'une demande d'extension d'indication, la Commission a redonné son avis. Le SMR est toujours important dans l'indication « traitement du lymphome hodgkinien CD30+ » et l'ASMR est jugée mineure (ASMR IV) du fait des évènements indésirables potentiellement graves pouvant survenir (70).

Enfin, en 2019, une nouvelle indication est apparue pour le mycosis fongoïde et le lymphome primitif anaplasique à grandes cellules CD30+ après au moins un traitement systémique. Son SMR est comme pour les autres indications considéré comme important, et l'ASMR est quant à elle mineure (ASMR IV) (71).

Voir **l'annexe 4** pour plus de précisions concernant les différents avis de la Commission de la transparence.

II.3.1.2. Biologie marine

L'*Ecteinascidia turbinata* appartient au sous-embranchement des Tuniciers. Il a été découvert en 1880 par William Abbott HERDMAN qui lui a donné ce nom car « ectein » signifie allonger et « ascidi » petit sac, bourse. En France, on le surnomme « Ascidie de mangrove » à cause de son habitat préférentiel.

On le retrouve dans l'océan Atlantique tropical Ouest (Caraïbes et golfe du Mexique), et dans l'océan Atlantique Nord-Est et en Méditerranée (81).

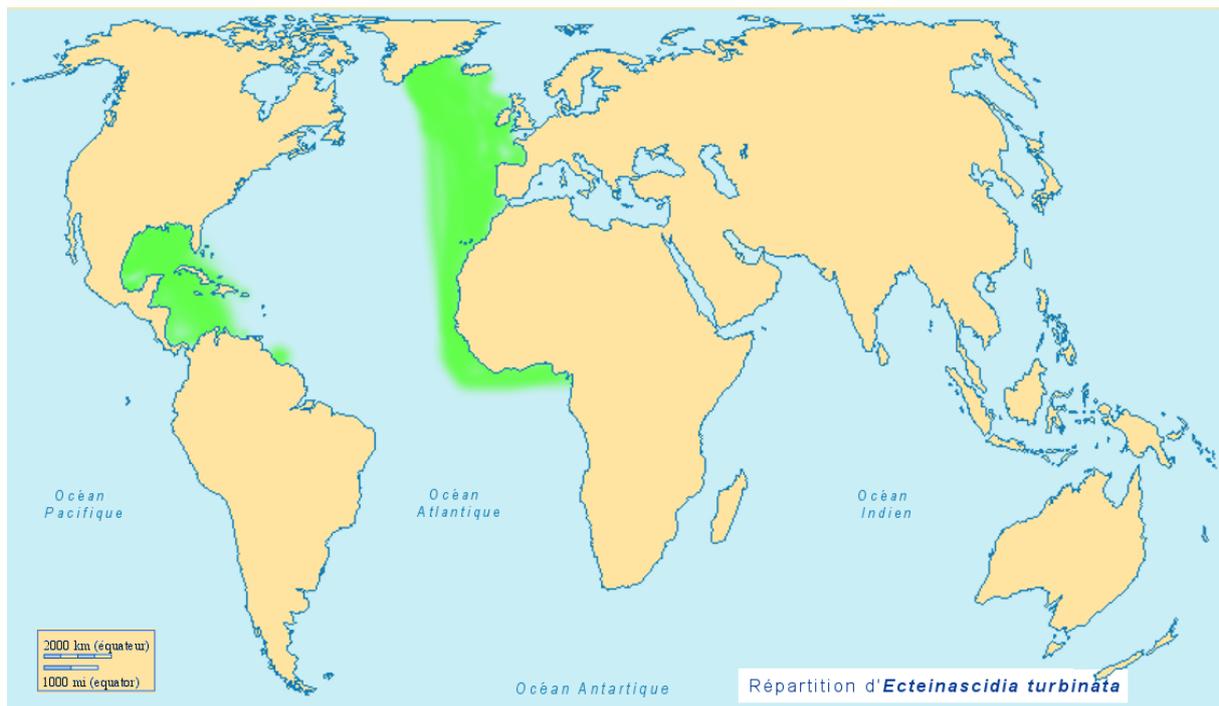


Figure 25 : Répartition géographique d'*Ecteinascidia turbinata*

Classification :

Embranchement : Chordata

Sous-embranchement : Tunicata

Classe : Ascidiacea

Ordre Enterogona

Famille : Perophoridae

Cette ascidie est constituée de zoïdes de 4 à 5 cm qui sont des sortes de cylindres rassemblés en une colonie dense. La couleur varie en général de translucide à orange intense (82).

Elles se nourrissent par filtration lors du passage de l'eau de mer dans le zoïde.

L'espèce est hermaphrodite, chaque zoïde produisant à la fois des gamètes mâles et femelles (82).

Les prédateurs de l'ascidie de mangrove sont peu nombreux car elle semble protégée par les composés chimiques qu'elle produit. On peut citer toutefois, le ver tigre *Maritigrella crozieri* comme étant l'un de ses prédateurs.

Comme nous l'avons vu précédemment, des tentatives d'aquacultures ont été faites aux Baléares, mais les exploitations ont dû être arrêtées faute de rendement.



Figure 26 : Photo d'*Ecteinascidia turbinata* (83)

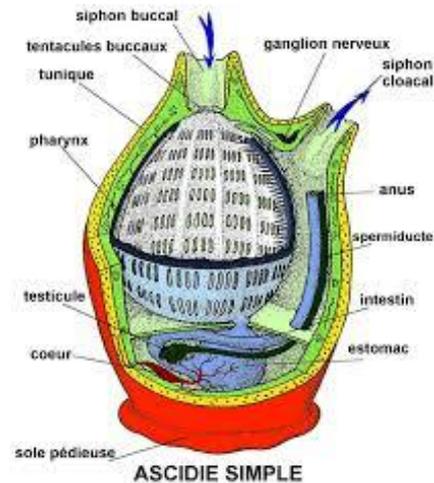


Figure 27 : Morphologie du Tunicier (84)

II.3.1.3. Le médicament

II.3.1.3.1. Indications

YONDELIS® est indiqué chez les patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome.

YONDELIS® en association avec la doxorubicine liposomale pégylée est indiqué chez les patientes atteintes de cancer des ovaires récidivant sensible au platine (85).

Ce médicament a subi une extension d'indication en 2010 concernant cette association.

II.3.1.3.2. Mécanisme d'action

La trabectédine (ecteinascidine-743) est un alcaloïde appartenant à la famille des agents intercalants et alkylants de l'ADN. Cette molécule a une méthode d'action unique qui diffère des autres agents alkylants. La trabectédine se lie au petit sillon de l'ADN inclinant ainsi l'hélice vers le grand sillon.

Cette fixation à l'ADN déclenche une cascade d'événements : cela empêche la cellule d'achever le processus de division cellulaire, perturbe l'organisation et l'assemblage du squelette cellulaire et inhibe la fonction de la topoisomérase I, une enzyme importante dans le processus de réplication de l'ADN (86) (87). Ces modifications vont conduire à un blocage au niveau de la phase S conduisant à une accumulation des cellules en phase G2/M.

II.3.1.3.3. Contre-indications et interactions médicamenteuses

La trabectédine est contre-indiquée lors d'infection concomitante grave ou non contrôlée, lors de l'allaitement ainsi qu'en association au vaccin de la fièvre jaune. De plus, il peut exister chez certaines personnes une hypersensibilité à la trabectédine.

La trabectédine est essentiellement métabolisée par l'iso-enzyme CYP3A4, les inhibiteurs ainsi que les inducteurs de CYP3A4 vont donc fortement modifier les concentrations plasmatiques de la trabectédine.

II.3.1.3.4. Effets indésirables

Voici les différents effets indésirables que le YONDELIS® peut provoquer, ce tableau ne rassemble que les très fréquents et fréquents.

Tableau 7 : Différents effets indésirables du YONDELIS®

	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Infection.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, thrombopénie, anémie, leucopénie.	Neutropénie fébrile.

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie.	Déshydratation, diminution de l'appétit, hypokaliémie.
Affections psychiatriques		Insomnie.
Affections du système nerveux	Céphalées.	Neuropathie sensitive périphérique, dysgueusie, sensations vertigineuses, paresthésies.
Affections vasculaires		Hypotension, bouffées de chaleur.
Affections respiratoires		Dyspnée, toux.
Affections gastro-intestinales	Vomissement, nausées, constipation.	Diarrhée, stomatite, douleur abdominale, dyspepsie.
Affections hépatobiliaires	Hyperbilirubinémie, Augmentation ALAT et ASAT et Gamma-GT.	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie.
Affections musculo-squelettiques		Myalgies, arthralgies, lombalgies.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, asthénie.	Fièvre, œdèmes, œdèmes périphériques.
Investigations	Augmentation du taux de créatinine-phosphokinase, augmentation de la créatinémie, diminution de l'albumine.	Perte de poids.

II.3.1.3.5. Service médical rendu et amélioration

La Commission de la transparence a émis cinq avis concernant YONDELIS®. Le premier en 2008 lors de son obtention de l'autorisation de mise sur le marché. En 2010, la demande d'extension d'indication a contraint la Commission à donner un nouvel avis. Puis en 2013 et 2016, à la suite de la parution de nouvelles

données la Commission a effectué une réévaluation de l'ASMR. Enfin en 2018, un dernier avis a été donné.

Lors de son premier passage devant la Commission, le SMR est jugé important, mais l'ASMR est au niveau V (inexistant). En effet l'absence de certaines données d'études ne permet pas de juger de l'apport thérapeutique de ce médicament (88).

En 2010, lors de sa demande d'extension d'indication, le SMR est considéré comme important en association à la doxorubicine dans le traitement des ovaires. Mais encore une fois malgré les résultats de l'étude, la Commission estime que l'association n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) (89).

En 2013, l'absence de données comparatives ne permet toujours pas de relever le niveau de l'ASMR qui reste inexistant (V) et dans un même temps la SMR ne bouge pas (90).

Trois ans plus tard, les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de la Commission (91).

Enfin, en 2018, au regard de l'étude TSAR, la Commission va abaisser la valeur du SMR à faible en monothérapie. L'ASMR, quant à elle, reste inchangée : niveau V (inexistant) (14).

Voir **l'annexe 5** pour plus de précisions concernant les différents avis de la Commission de la transparence.

III. Les autres utilisations des organismes marins en pharmacie

Les organismes marins sont aussi à l'origine de nombreux autres produits en pharmacie. Nous allons voir dans cette partie une présentation non-exhaustive de quelques produits issus des organismes marins. En effet, ils sont à l'origine de certains compléments alimentaires et de dispositifs médicaux utilisés couramment en pharmacie.

III.1. Les compléments alimentaires

III.1.1. Définition

Les compléments alimentaires sont définis comme :

« Les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses... » (décret n°2006-352 du mars 2006) (93).

L'article 4 de ce décret stipule également que seuls peuvent être utilisés pour la fabrication des compléments alimentaires :

- Les nutriments (c'est-à-dire les minéraux et vitamines).
- Les substances à but nutritionnel ou physiologique (les substances chimiquement définies autres que vitamines et minéraux).
- Les plantes et les préparations de plantes incluant tous les végétaux au sens large (champignons, algues, microalgues, lichens).
- Les autres ingrédients dont l'utilisation est traditionnelle ou reconnue comme telle au sens de règlement (UE) n°2015/2283 relatif aux nouveaux aliments.
- Les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine.

Afin d'être commercialisé, un complément alimentaire doit obligatoirement être déclaré à la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) qui reçoit et traite plus de mille déclarations par mois (94).

De plus, depuis 2009, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a mis en place un dispositif de nutrivigilance qui va avoir pour objectif de surveiller les effets indésirables liés à la consommation des compléments alimentaires ainsi que d'autres produits alimentaires tels que les aliments enrichis ou de nouveaux aliments destinés à une alimentation particulière (nourrissons, sportifs...)(95).

Sur le même modèle que la pharmacovigilance pour les médicaments, ce dispositif permet de collecter des informations, notamment grâce aux déclarations des professionnels de santé, qui vont ensuite être expertisées et analysées par L'ANSES.

III.1.2. Les algues

Parmi les compléments alimentaires, nombreux sont ceux issus des algues. La DGCCRF a publié une liste des algues autorisées à la consommation qui comprend 56 espèces différentes (96).

Seuls trois exemples d'algues utilisées dans les compléments alimentaires seront développés par la suite : le fucus, la spiruline et la chlorella.

III.1.2.1. Les Fucus

III.1.2.1.1. Biologie marine

Il existe deux espèces de fucus autorisées à la consommation par la DGCCRF : *Fucus serratus* et *Fucus vesiculosus*.

Ces deux espèces ont été décrites pour la première fois en 1753 par Carl VON LINNÉ.

On les trouve en mer du Nord, dans la Manche et en Atlantique Nord-Est et Nord-Ouest (97) (98). Elles se retrouvent fréquemment sur les plages de nos côtes.

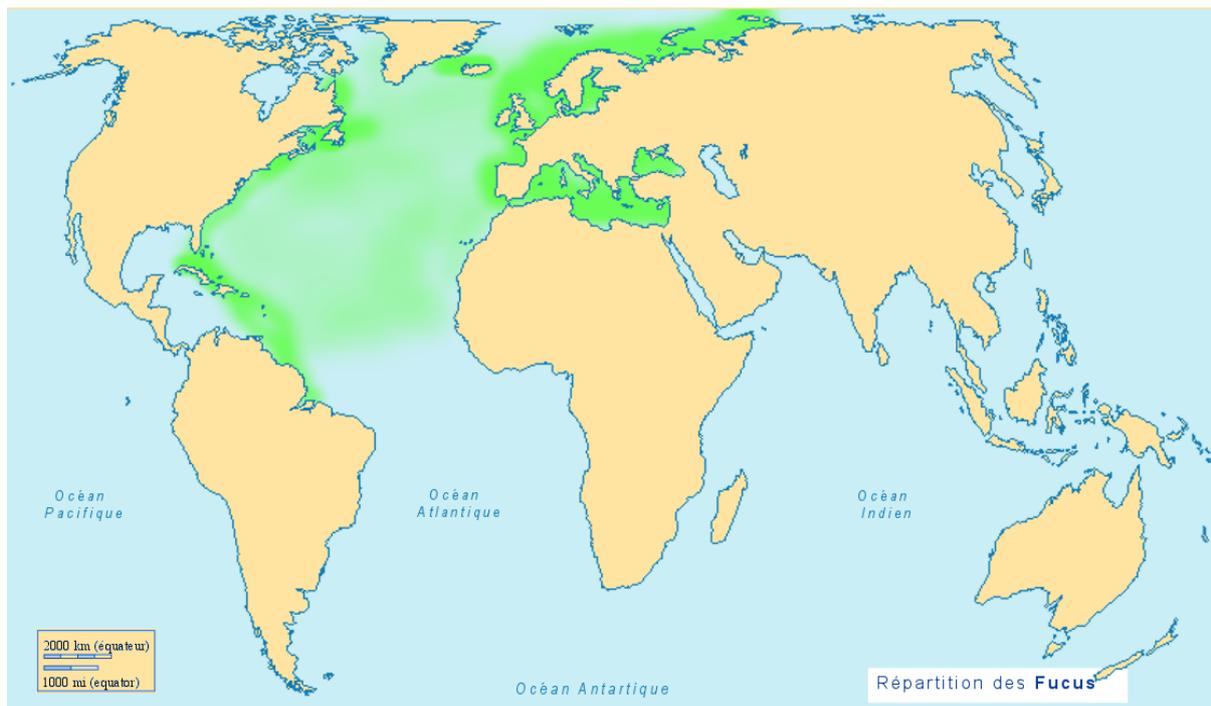


Figure 28 : Répartition géographique des Fucus

Classification :

Embranchement : Ochrophytes

Classe : Phéophycées

Ordre : Fucales

Famille : Fucacées



Figure 29 : Photo de *Fucus serratus*



Figure 30 : Photo de *Fucus vesiculosus*

Comme montré sur les schémas ci-dessus, le *Fucus serratus* présente un thalle caractéristique avec des bords dentés alors que le *Fucus vesiculosus* est constitué de vésicules aérifères sphériques et lisses de la taille d'un petit poids (99).

Comme toutes les autres fuciales, ce sont des algues qui acceptent le rythme émergence-immersion des marées. De plus, elles ont besoin d'un support solide pour se fixer, c'est pourquoi on les observera de préférence dans les zones rocheuses (100).

Ce sont des organismes autotrophes photosynthétiques, qui tirent leur énergie de la lumière du soleil et par l'absorption d'eau, de dioxyde de carbone et de sels minéraux.

Ces deux espèces sont dioïques, il existe donc des thalles mâles et des thalles femelles. Leur reproduction se réalise selon un cycle simple de type monogénique.

III.1.2.1.2. Utilisations

De tous temps, les humains ont utilisé les algues, principalement les *Fucus*, de différentes façons selon les civilisations.

Le plus ancien document à faire mention de leur utilisation vient de Chine. Il s'agit du « *Shennong bencao jing* », écrit vers 2800 av. J.-C.. Dans cet ouvrage la consommation d'algue brune riche en iode est recommandée pour le traitement du goitre (101).



Figure 31 : Photo du « *Shennong bencao jing* »

Les auteurs romains Virgile et Horace déclaraient : « *nihil vilior alga* » (il n'y a rien de plus vil qu'une algue) (99).

Au Moyen-Âge, les algues étaient utilisées quotidiennement par les populations côtières et insulaires. Elles servaient notamment de source d'amendement des terres, mais aussi de combustible pour pallier le manque de bois. Enfin, elles servaient aussi de compléments alimentaires pour les animaux (102).

Aujourd'hui, les Fucus sont extrêmement utilisés dans l'industrie agro-alimentaire pour la fabrication d'alginate (cf. partie III.2.2), d'agar-agar ou de carraghénanes, mais également en cosmétique et en phytothérapie.

Enfin, certains compléments alimentaires actuellement commercialisés sont indiqués pour aider à contrôler son poids en augmentant la sensation de satiété (103).

Mais leur consommation n'est néanmoins pas anodine. Il existe des contre-indications (dû à la teneur importante en sodium et en iode) à prendre en compte pour les patients atteints d'hyperthyroïdie, les enfants et les femmes enceintes ainsi que les personnes souffrant de maladies cardiaques et rénales (104).

III.1.2.2. La spiruline

La spiruline est une microalgue très utilisée ces dernières années. Sa composition riche en minéraux et vitamines en fait une algue avec de nombreuses indications.

III.1.2.2.1. Découverte

La spiruline est issue d'une cyanobactérie qui a fait son apparition sur Terre il y a plus 3 milliards d'années. Elle a été utilisée par différentes civilisations, d'abord par les Aztèques qui la récoltaient sur le Lac Texcoco et l'utilisaient pour nourrir les soldats. Certains peuples du Tchad l'utilisaient également pour l'alimentation (105).

C'est en 1827 que TURPIN l'isole pour la première fois dans un échantillon d'eau douce, puis en 1844 les deux chercheurs WITTROCK et NORDSTEDT découvrirent la présence d'une microalgue bleu-vert en Uruguay (106).

Il aura fallu attendre 1974, pour que la FDA reconnaisse les bienfaits de la spiruline, et légalise sa commercialisation comme complément nutritif. Quelques années plus tard en France, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique donne lui aussi un avis favorable à la consommation de cette microalgue.

III.1.2.2.2. Biologie marine

Il existe quatre espèces de spirulines autorisées à la consommation par la DGCCRF : *Arthrospira fusiformis*, *Arthrospira indica*, *Arthrospira maxima* et *Arthrospira platensis* (107).

La spiruline se développe dans des lacs alcalins riches en sels minéraux des régions chaudes et ensoleillées. On en retrouve en Europe de l'Ouest, en Asie, en Amérique et en Afrique.

Classification :

Règne : Bacteria

Division : Cyanobacteria

Classe : Cyanophyceae

Sous-classe : Oscillatoriophyceae

Ordre : Oscillatoriales

Famille : Phormidiaceae

La spiruline est une cyanobactérie qui possède une configuration physique spiralée et hélicoïdale, sa taille est de l'ordre du micromètre de 50 à 500 μm et de 3 à 4 μm de large.



Figure 32 : Photo d'*Arthrospira* au microscope (89)

La reproduction de ces microalgues est végétative et s'effectue par scission simple, fission binaire ou multiple, par bourgeonnement ou par fragmentation au hasard. Ces cyanobactéries pratiquent la photosynthèse, mais elles utilisent également les minéraux et l'azote pour produire des acides aminés et des protéines.

De nombreux pays se sont mis à la culture de la spiruline et on estime qu'en 2013 la production mondiale était d'environ 5 000 tonnes.

III.1.2.2.3. Composition

En fonction des conditions de culture, de l'origine géographique et de l'espèce, la composition de la spiruline peut varier (109). On a donc :

- 55 à 70 % de protéines,
- 15 à 25 % de glucides,
- 5 % de lipides,
- 7 à 10 % de minéraux,
- 3 à 6 % d'eau.

On trouve notamment de nombreuses vitamines : A, E, D, B1, B2, B3, B6, B8, K et des bêta-carotène.

Des minéraux comme : le calcium, le phosphore, le magnésium, le fer, le zinc, le cuivre, le manganèse, le chrome, le sodium, le potassium et le sélénium.

Elle contient également des acides gras essentiels comme l'acide gamma-linolénique (c'est un oméga-6).

Enfin, on va retrouver de la chlorophylle et de la phycocyanine qui sont des pigments utilisés par la spiruline lors de la photosynthèse.

III.1.2.2.4. Utilisations

La spiruline est utilisée dans l'agroalimentaire pour la fabrication d'aliments diététiques et de régimes hyperprotéiques. On l'utilise également dans l'alimentation animale.

On la retrouve sous forme de poudre, de capsules ou encore de comprimés. De nombreuses études ont été publiées concernant les actions de la spiruline.



Figure 33 : Photo de poudre de spiruline (110)

La spiruline possède un effet hypocholestérolémiant dû notamment à la richesse de sa composition (phycocyanine, caroténoïdes et l'acide gamma-linolénique) (111). Il n'existe cependant aucune étude comparative avec les molécules de référence que sont les statines.

Dans les années 1980, des chercheurs japonais découvrent le rôle hypoglycémiant de la spiruline (112). Cette algue permet donc de diminuer deux des facteurs de risque cardio-vasculaire.

La spiruline est également une source de fer très assimilable, et certaines études sur les rats ont montré qu'elle pourrait être utilisée dans le traitement des anémies (113).

De plus, cette algue va améliorer le système immunitaire (114) en apportant de nombreux nutriments mais aussi en stimulant le thymus et en augmentant la production de nouvelles cellules sanguines. Elle va être une source d'antioxydants (phycocyanine, acide gamma-linolénique, vitamine E) qui vont lutter contre le stress oxydatif.

Des études ont découvert que cette cyanobactérie possédait une activité antivirale et pouvait bloquer la réplication de certains virus (115). Mais en aucun cas, la spiruline ne peut remplacer un traitement antiviral des patients atteints de VIH ou d'hépatite C.

Par ailleurs, on a démontré que l'inhibition de la COX-2 (cyclo-oxygénase 2) par la phycocyanine permettrait de protéger contre la survenue de cancer colorectal (116).

Enfin, des chercheurs ont étudié la spiruline dans des pathologies telles que le trouble de déficit de l'attention de l'enfant (hyperactivité) mais aussi dans les rhinites allergiques avec des résultats plutôt intéressants.

III.1.2.3. La chlorella

Moins connu que la spiruline, la chlorella est elle aussi une microalgue utilisée en pharmacie. Nous allons voir comment elle a été découverte et ses utilisations les plus fréquentes.

III.1.2.3.1. Découverte

Cette algue unicellulaire fut découverte en 1890 par le microbiologiste hollandais M.W. BEIJERINCK. Elle s'est tout de suite distinguée du fait de la richesse de ses nutriments (protéines, vitamines, minéraux et chlorophylle). Elle est considérée comme un « super-aliment » à haute valeur nutritive (près de 400 kilocalories pour 100 g) (117).

De nombreux chercheurs ont entrepris des analyses sur cette algue comme le biochimiste allemand, Otto Heinrich WARBUR, qui a obtenu le Prix Nobel de physiologie en 1931 pour ses recherches sur la respiration cellulaire et la photosynthèse de la chlorella.

Plus récemment, des études ont montré que cette algue pouvait être utilisée comme source de biocarburant de troisième génération (118).

III.1.2.3.2. Biologie marine

Il existe 5 espèces de la famille des *Chlorellaceae* qui sont autorisées dans la liste des algues pouvant être employées dans les compléments alimentaires (119) :

Auxenochlorella protothecoides, *Auxenochlorella pyrenoidosa*, *Chlorella vulgaris*, *Chlorella sorokiniana*, *Parachlorella kessle*.



Figure 34 : Photo de *Chlorellaceae* (122)

Il s'agit d'une microalgue verte unicellulaire d'eau douce de 2 à 10 μm de diamètre et de forme ellipsoïdale ou globuleuse (120).

Comparé aux autres végétaux de son espèce, le genre *chlorella* est doté d'une forte concentration en chlorophylle et est capable d'avoir des interactions symbiotiques avec d'autres organismes vivants (121).

III.1.2.3.3. Composition

La chlorella présente une composition riche qui lui permet d'être utilisée dans la lutte contre la malnutrition et la dénutrition. On retrouve donc (122) :

- 50 à 55 % de protéines,
- 20 % de glucides,
- 11 à 12 % de lipides (dont des acides gras essentiels et polyinsaturés),
- 10 % de vitamines et minéraux,
- 3 à 6 % de fibres et pigments particuliers.

Dans les vitamines, on va retrouver de la vitamine A, B2, B12, C, E et K. Cette algue est également riche en potassium, calcium, magnésium et fer. Elle contient d'autres composants non négligeables tels que des acides aminés indispensables, des acides gras essentiels et polyinsaturés et de la chlorophylle.

III.1.2.3.4. Utilisations

La chlorella est utilisée sous forme de gélule, de poudre ou d'extrait.

Ces utilisations sont nombreuses, mais peu d'études tendent à prouver une efficacité réelle. On peut citer tout d'abord l'utilisation de chlorella comme étant un excellent complément alimentaire pour les sportifs grâce à sa composition riche en vitamines.

Elle serait également un détoxifiant naturel (123) d'après une étude japonaise.

On retrouve une activité antihypertensive légère (124) qui ne doit en aucun cas se substituer à la prise de médicaments contre l'hypertension artérielle.

Une étude de cas a été menée sur des patients présentant des symptômes modérés à sévères de fibromyalgie (125). Mais des études complémentaires doivent être faites pour confirmer les résultats satisfaisants de cette étude.

III.1.3. Les autres compléments nutritionnels

En plus des nombreuses algues très largement utilisées dans les compléments alimentaires, on va retrouver les huiles de poissons qui sont une source très importante d'acides gras polyinsaturés. Il existe aussi les huiles de krill pour certaines indications.

III.1.3.1. L'huile de foie de poisson

C'est en étudiant les peuples Inuits du Groenland que les chercheurs se sont intéressés aux oméga-3 marins. Ils souffrent en effet rarement de maladies cardiovasculaires grâce à leur alimentation riche en poisson.

Vers la fin du XXe siècle, les études ont continué à prouver les qualités de l'huile de poisson pour prévenir différentes pathologies.

III.1.3.1.1. Composition

L'huile de poisson est une des sources les plus importantes en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahexaénoïque (DHA). Ce sont des acides gras polyinsaturés (oméga-3) qui ne peuvent être fabriqués par l'organisme qu'en petite quantité par l'acide alpha-linoléique.

L'EPA et ses dérivés jouent un rôle dans la formation des membranes cellulaires, mais aussi dans la régulation de la tension artérielle, dans le maintien de l'élasticité des vaisseaux sanguins et dans le développement du cerveau (126).

La DHA va participer à la production des substances appelées protectines et résolvines qui facilitent la résolution des inflammations.

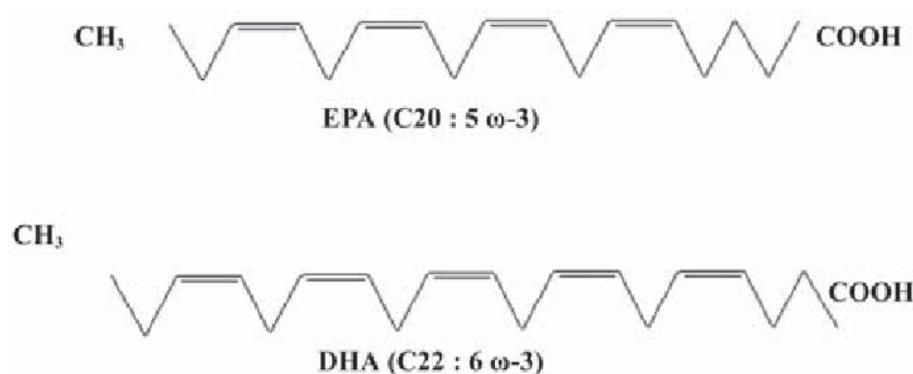


Figure 35 : Structure EPA et DHA

L'huile de poisson est également une source importante de vitamine D qui contribue à la croissance osseuse chez l'enfant et à prévenir l'ostéoporose chez l'adulte (127), elle contient aussi de la vitamine A.

III.1.3.1.2. Mode de production

L'huile de poisson est produite à partir de diverses espèces de poissons gras : morues, harengs, maquereaux. Une grande partie de l'huile de poisson est un sous-produit de l'industrie de la pêche. En effet, ces huiles sont produites par extraction des corps entiers durant la fabrication des farines de poisson.

On utilise aussi très fréquemment l'huile de foie de morue (*Gadus morhua*) qui va fournir une huile particulièrement riche en vitamines A et D. Cette huile est fabriquée par cuisson des foies de morues à la vapeur, puis par écrasement et décantation pour en extraire l'huile.

La morue, qu'on appelle aussi cabillaud est une espèce des eaux froides de l'Atlantique Nord. Depuis quelques années, de nombreux organismes tels que Greenpeace et la WWF s'alarment face à la surpêche et recommande d'en consommer de façon raisonnée.



Figure 36 : Photo d'une morue de l'Atlantique (*Gadus morhua*) (128)

III.1.3.1.3. Utilisations

L'huile de poisson possède plusieurs indications :

Elle est utilisée comme protecteur cardiovasculaire, principalement en réduisant le taux des triglycérides sanguins. Elle a donc une indication en prévention primaire, pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires, mais aussi en prévention secondaire, pour éviter le risque de rechute après un accident cardiovasculaire (129) (130) (131).

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire a d'ailleurs publié un document comprenant tous les intérêts nutritionnels et les allégations concernant les rôles des oméga-3 sur le système cardiovasculaire (132).

Au Japon et aux États-Unis, il existe déjà des médicaments contenant des oméga-3 indiqués le traitement de l'hypertriglycéridémie (133).

Elle présente également un intérêt dans l'arthrite rhumatoïde. Les études ont prouvé que les oméga-3 présents dans l'huile de poisson permettent de soulager les raideurs matinales et le nombre d'articulations sensibles des personnes souffrant d'arthrite inflammatoire (134).

Les études cliniques ont aussi mis en avant un effet antidépresseur. Dans une étude versus placebo, la consommation d'huile de poisson diminuait davantage les symptômes dépressifs par rapport aux patients prenant le placebo (135). Le mécanisme d'action reste encore mal compris et des études sont poursuivies dans ce sens.

À l'heure actuelle, les experts recommandent une consommation de 300 à 500 mg par jour d'EPA et de DHA, c'est-à-dire en mangeant deux à trois repas de poisson gras par semaine. Les personnes atteintes de maladies coronariennes devraient essayer de consommer 800 à 1000 mg par jour d'EPA et d'DHA en mangeant du poisson gras tous les jours.

III.1.3.1.4. Contre-indications, précautions et effets indésirables

Les personnes qui prennent des médicaments anticoagulants doivent éviter les hautes doses d'huile de poisson, à cause de l'effet anti-inflammatoire.

De plus, les hémophiles doivent de préférence consulter leur médecin avant de prendre des compléments.

Les personnes allergiques aux poissons ou à une espèce précise doivent éviter au maximum l'utilisation de ces huiles.

Les effets indésirables qui peuvent survenir sont rares et généralement limités à des troubles gastro-intestinaux bénins (nausées, ramollissement des selles).

Cependant, certaines huiles de foie de poisson ne doivent pas être consommées trop régulièrement à cause de leur haute teneur en vitamine A, ce qui peut au long cours entraîner des hypervitaminoses.

III.1.3.2. L'huile de krill

Bien que moins utilisée et étudiée que l'huile de poisson, l'huile de krill pourrait avoir quelques effets intéressants sur la santé. Le krill est une espèce

ressemblant à la crevette et vivant dans les eaux froides de l'Antarctique. Ils vivent en grands groupes appelés essaims ou nuages, et appartiennent au zooplancton (136).

C'est l'espèce *Euphausia superba* qui est la plus pêchée chaque année (cent mille tonnes).



Figure 37 : Photo du krill de l'Antarctique (*Euphausia superba*)(137)

III.1.3.2.1. Composition

L'huile de krill possède une teneur en acides gras oméga-3 un peu plus faible que celle des huiles de poisson.

On y retrouve tout de même de l'EPA, de l'DHA, ainsi que des phospholipides et un antioxydant particulier : l'astaxanthine.

Ce dernier appartient à la famille des caroténoïdes et pourrait avoir un effet protecteur contre les rayons ultraviolets et jouer un rôle dans le processus anti-inflammatoire (138).

III.1.3.2.2. Utilisations

En Asie et en Russie, le krill est consommé sous forme séchée. Il est même considéré comme un aliment de haute gastronomie au Japon. En parallèle, le krill est utilisé pour l'industrie de l'aquaculture qui s'est considérablement développée ces dernières années.

C'est à partir des années 2000 que des chercheurs de l'université de Sherbrooke ont mis au point un procédé d'extraction de l'huile de krill permettant de préserver une grande proportion d'oméga-3 et d'astaxanthine (139).

Les études effectuées par la firme québécoise « *Neptune Technologies and Bioressources* » ont mis en évidence une activité de l'huile de krill sur le syndrome prémenstruel et les menstruations douloureuses (dysménorrhées) (140).

En effet, cette étude a permis de démontrer une amélioration statistiquement significative des douleurs prémenstruelles des femmes prenant quotidiennement de l'huile de krill par rapport aux femmes ne prenant que de l'huile de foie de poisson.

Comme pour l'huile de poisson, le krill montrerait aussi une action sur le taux de triglycérides (141). Les chercheurs ont calculé après trois mois de consommation, une diminution du taux de triglycérides sanguins de 27 % en moyenne.

Enfin, d'autres études montrent des effets sur les troubles inflammatoires (142).

III.1.3.2.3. Contre-indications et effets indésirables

Les personnes qui prennent des médicaments anticoagulants doivent éviter les hautes doses d'huile renfermant de l'EPA et de l'DHA. De plus, les personnes allergiques aux fruits de mer ne doivent pas ingérer l'huile de krill.

À fortes doses, les oméga-3 peuvent provoquer des nausées et des diarrhées.

III.2. Les dispositifs médicaux

En plus des compléments alimentaires, quelques dispositifs médicaux sont issus d'organismes marins. Nous développerons dans cette partie les différents pansements à base d'algue et également l'utilisation de coraux dans la fabrication de prothèses.

III.2.1. Définition

Les dispositifs médicaux sont définis par l'article L. 5211-1 du Code la santé publique :

« On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre

article seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens » (143).

Il existe 4 classes principales de dispositifs médicaux qui sont classés en fonction du niveau de risque lié à leur utilisation et des risques potentiels liés à leur utilisation pour la santé publique :

Tableau 8 : Classement des dispositifs médicaux

Classement des dispositifs médicaux	exemples
Classe I (classe de risque la plus faible).	Compresse, lunettes...
Classe 2a (risque potentiel modéré/mesuré).	Lentille de contact, les appareils d'échographie...
Classe 2b (risque potentiel élevé/important).	Préservatifs...
Classe III (classe de risque la plus élevée).	Implants mammaires, stents, prothèses de hanches...

Depuis le 5 mai 2017, un nouveau règlement européen concernant les dispositifs médicaux permet de renforcer la sécurité sanitaire (144).

La mise sur le marché des dispositifs médicaux est subordonnée à un marquage CE préalable. De plus, pour certains dispositifs, une évaluation par l'ANSM est nécessaire et le fabricant peut avoir à suivre certaines procédures de déclaration.

Les dispositifs médicaux sont soumis après leur mise sur le marché à la matériovigilance qui a pour objectif d'éviter que se produisent des incidents graves. C'est l'ANSM qui doit récolter les déclarations des incidents et procéder à l'enquête.

Comme pour les médicaments, il existe une commission qui va rendre un avis sur le service rendu et sur l'amélioration du service rendu de chaque dispositif médical : il s'agit de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS).

III.2.2. Les pansements à base d'alginate de calcium

En plus de se consommer et d'être utilisées dans des compléments alimentaires (cf. III.1.2.), les algues apparaissent aussi dans la composition de certains pansements.

III.2.2.1. Découverte

Les algues brunes sont utilisées depuis très longtemps à la fois comme nourriture pour le bétail, mais aussi dans l'alimentation humaine. Ces algues sont également employées pour l'amendement des champs(102).

C'est en 1883, que E. C. C. STANDFORD identifie les alginates à partir d'algues de l'espèce *Laminaria digitata* (145). À partir de 1930, la société Kelco Co. commercialise la matière extraite comme composé de chaudière et comme moyen de sceller les boîtes de conserve. C'est en 1934, que les alginates sont utilisés pour la première fois dans l'alimentation.

En 1950, les laboratoires Brothier lancent sur le marché des compresses sous le nom de marque COALGAN®. Ces dernières possèdent, grâce aux alginates, des propriétés hémostatiques.

Aujourd'hui, il existe de nombreux dispositifs médicaux qui contiennent des alginates de calcium.

III.2.2.2. Biologie marine

En France, les alginates proviennent principalement de 3 espèces : *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Ascophyllum nodosum*.

Ces trois espèces sont présentes dans la Manche et dans l'Atlantique.

Classification (146) (147) (148) :

Embranchement : Ochophyta

Classe : Phaeophyceae

Ordre : Laminariales et Fucales (pour la dernière)



Figure 38 : Photo de *Laminaria hyperborea* (149)



Figure 39 : Photo de *Laminaria digitata* (150)



Figure 40 : Photo d'*Ascophyllum nodosum* (151)

L'*Ascophyllum nodosum* aussi appelé goémon noir, est une algue de couleur vert olive qui forme de longues lanières lisses garnies de gros flotteurs à intervalles réguliers. Cette algue mesure environ 1 à 2 mètres de long. Les populations de cette algue sont en légère régression, c'est pour cela qu'en France la récolte ne peut s'effectuer qu'à la main.

Les Laminaires quant à elles sont formées d'un stipe et de la fronde divisée en lanières de couleurs brun foncé.

III.2.2.3. Propriétés des alginate

L'alginate est un polysaccharide composé de deux monomères liés ensemble : l'acide mannuronique et l'acide guluronique. Ce composé est présent dans les parois cellulaires des algues brunes et est en partie responsable de leur souplesse. Par conséquent, les algues qui se développent dans des conditions plus turbulentes ont généralement une teneur en alginate plus élevée que celles des eaux plus calmes (152).

Les alginate sont insolubles dans l'eau et peuvent absorber jusqu'à 140 fois leur volume d'eau ce qui en fait des très bon épaississants, gélifiants et absorbants. Ils sont d'ailleurs utilisés comme additifs alimentaires (E400 à E405). Le GAVISCON® n'est d'ailleurs qu'une simple association entre un alginate de sodium et le bicarbonate de sodium.

Enfin, les alginate de calcium possèdent une activité hémostatique par échange d'ions calcium contre les ions sodium de l'exsudat et du sang. Ceci induit ensuite l'activation plaquettaire et permet d'accélérer la fibrinofomation (153) (154).

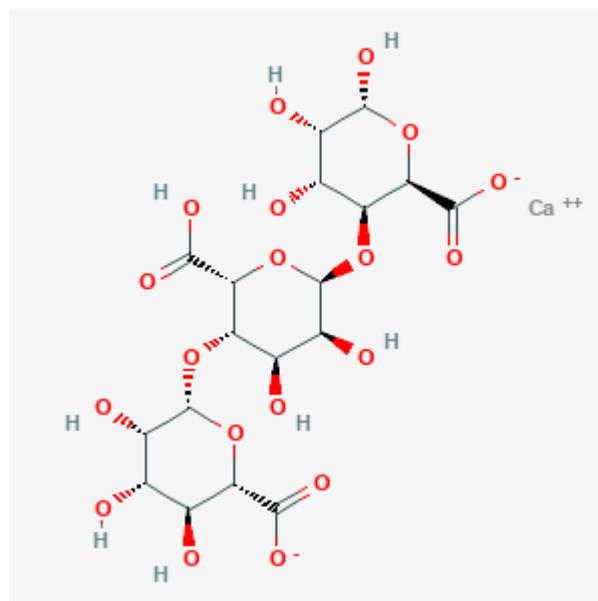


Figure 41 : Structure moléculaire de l'alginate (148)

III.2.2.4. L'exemple du COALGAN®

Le COALGAN® existe sous différentes formes : mèche, compresse, pansement adhésif et poudre.

Suivant l'indication, on utilisera une forme différente : par exemple les mèches pour les saignements de nez et les pansements adhésifs pour les coupures et petites plaies.

Le COALGAN® possède des propriétés hémostatiques et une capacité d'absorption des exsudats de la plaie grâce à l'action des alginates de calcium (155).

Pour les plaies profondes hémorragiques ou chirurgicales, il est recommandé d'utiliser plutôt ALGOSTERIL® (compresse, mèche ronde ou plate) (156).

III.2.3. Utilisation de coraux pour la fabrication de biomatériaux

Les dispositifs médicaux comprennent également des biomatériaux issus de certains coraux.

III.2.3.1. Définitions

Avant de parler des coraux qui sont utilisés dans la fabrication de biomatériaux je dois tout d'abord éclaircir quelques définitions.

Tout dispositif médical interagissant avec les systèmes biologiques est un biomatériau. Par exemple les valves cardiaques, stents, implants dentaires et les substituts osseux (157).

Les substituts osseux étant définis par la Société française de recherche orthopédique et traumatologique comme :

« *Tout biomatériau d'origine humaine animale, végétale ou synthétique :*

- *Destiné à l'implantation chez l'homme.*
- *Dans la perspective d'une reconstruction du stock osseux.*
- *Par le renforcement d'une structure osseuse ou le comblement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique. »*

Les substituts osseux d'origine animale ou végétale sont appelés xénogreffes ;Ils sont très souvent d'origine bovine, mais peuvent être fabriqués à partir de coraux (158).

III.2.3.2. Substituts osseux issus des coraux

III.2.3.2.1. BIOCORAL® : carbonate de calcium

III.2.3.2.1.1. Découverte

Le premier substitut osseux obtenu à partir de l'exosquelette de corail naturel a vu le jour en 1979, il s'agit du BIOCORAL®. Depuis, des centaines de milliers d'implantations avec ces substituts osseux ont eu lieu (159).

Le corail est dans un premier temps pêché puis traité. Il faut savoir cependant que le corail étant une espèce protégée, la majorité des coraux pêchés ne sont plus vivants. Mais les rendements étant faibles, les chercheurs ont développé des techniques d'aquaculture.

Seuls les espèces *Porites*, *Goniopora*, *Acropora* et *Lobophyllia* possèdent des propriétés physiques et architecturales correspondantes à celles de l'os (160).



Figure 42 : Photo de *Porites* (161)



Figure 43 : Photo de *Goniopora* sp. (162)



Figure 44 : Photo d'*Acropora muricata* (163)



Figure 45 : Photo de *Lobophyllia hemprichii* (164)

III.2.3.2.1.2. Composition

La composition du BIOCORAL® est très proche de la composition du corail vivant. Celui-ci est donc composé :

- Carbonate de Calcium : > 98 % (CaCO₃),
- Oligo-éléments dont fluor et strontium 0,7 à 1 %,
- Magnésium 0,05 à 0,2 %,
- Sodium < 1 %,
- Potassium < 0,03 %,
- Phosphore sous forme de phosphate < 0,05 %,
- Eau < 0,5 %.

Ce dispositif médical est constitué de carbonate de calcium sous forme de cristaux d'aragonite. Le strontium apparaît aussi et joue un rôle important dans la stabilité de l'aragonite.

La porosité est un critère important pour tous les biomatériaux. Dans le BIOCORAL®, on retrouve une porosité variable entre 150 et 500 microns en fonction des espèces.

III.2.3.2.1.3. Propriétés

Ce substitut osseux, une fois implanté sera entièrement résorbable et remplacé graduellement par de l'os néoformé. Il est donc ostéoconducteur et ostéophile (165).

Il favorise la minéralisation de l'os nouvellement formé en libérant sur place ses éléments minéraux constitutifs au fur et à mesure de sa résorption.

De plus, il présente une bonne biocompatibilité c'est-à-dire la capacité que possède un biomatériau à remplir une fonction spécifique avec une réponse appropriée de l'hôte.

Il possède une résistance à la compression importante, mais est fragile et possède une faible résistance à la traction.

III.2.3.2.1.4. Utilisations

Le BIOCORAL® se présente sous différentes formes : granules, billes, prothèses façonnées sur-mesure.

Ce substitut osseux est utilisé pour le traitement de défauts infra-osseux parodontaux (166), mais aussi en chirurgie cranio-facial et maxillo-faciale.

Il existe tout de même des contre-indications à prendre en compte :

- Ostéomyélites avérées ou imparfaitement asséchées,
- Site receveur nécrosé ou nécrotique,
- Implantations intra-articulaires.

III.2.3.2.2. BONESOURCE® : Dérivés hémisynthétiques

Il existe également des substituts osseux hémisynthétiques provenant de coraux. Il s'agit de céramiques poreuses d'origine biologique qui sont fabriquées selon certains processus thermiques. On peut utiliser pour cela du corail, mais aussi de la nacre, des os et même des algues. On obtient alors de l'hydroxyapatite d'origine biologique.

On peut citer par exemple le BONESOURCE® Classic qui est un ciment dédié au comblement des trous de trépan en neurochirurgie, dans les craniotomies, et également en chirurgie maxillo-faciale (167).

III.3. Quelques autres utilisations

III.3.1. Le ver arénicole

Ce ver marin présente des propriétés étonnantes.

III.3.1.1. Découverte

C'est à partir des années 2000, que Franck ZAL, chercheur au Centre national de la recherche scientifique (CNRS), découvre que le ver arénicole *Arenicola marina* présente une hémoglobine extracellulaire (non englobée dans des globules rouges), sans typage sanguin, avec une capacité d'oxygénation très importante (168).

En 2007, après avoir quitté le CNRS, il crée sa société HEMARINA qui permettra la commercialisation de HEMO 2 life® en 2019 qui est une solution de préservation de greffons (169).



Figure 46 : Photo d'*Arenicola marina* (170)

III.3.1.2. Biologie

L'*Arenicola marina* est un ver marin présent en Mer du Nord, dans la Manche, l'océan Atlantique et la Méditerranée. Il a été décrit pour la première fois par Carl VON LINNÉ en 1758.

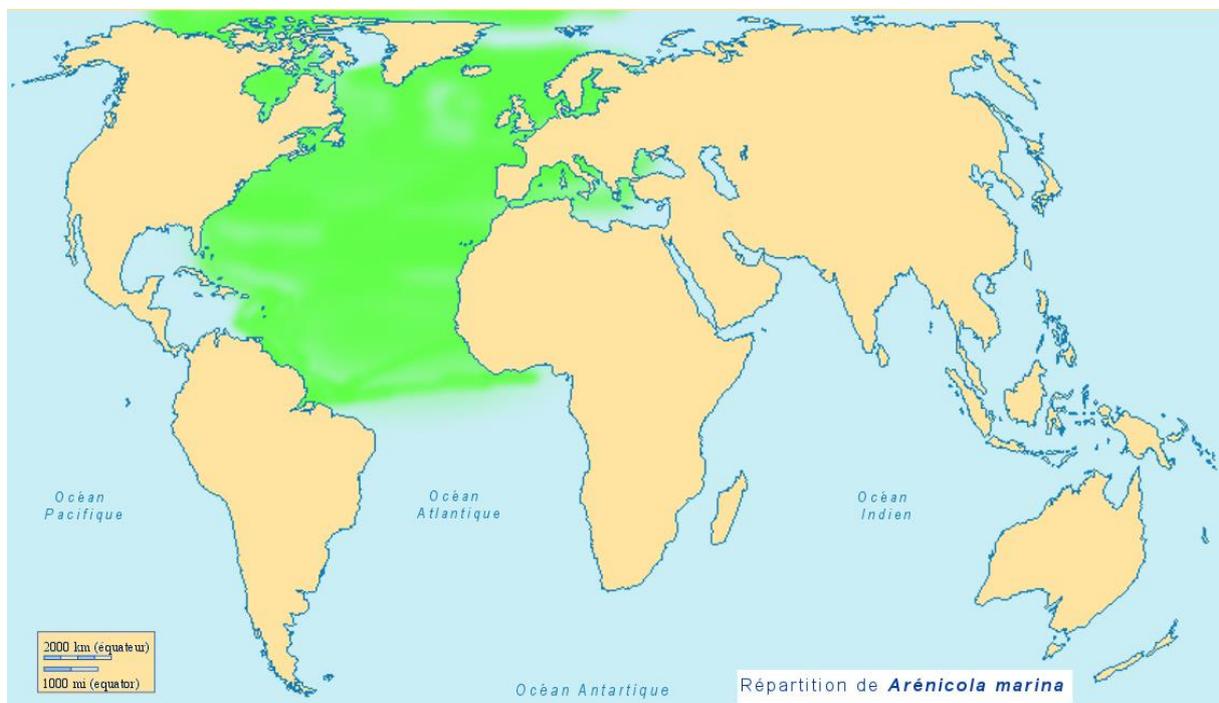


Figure 47 : Répartition géographique d'*Arenicola marina*

Classification (171) :

Embranchement : Annelida

Classe : Polychaeta

Ordre : Capitellida



C'est un annélide cylindrique mesurant 10 à 25 cm de long de couleur rouge-rose parfois plus sombre. On le retrouve dans les fonds sableux du littoral. C'est un animal foreur et fousseur qui est psammivore (c'est-à-dire qu'il mange du sable). À la surface, le sable rejeté forme un petit tortillon de sable caractéristique (172).

Figure 48 : Photo se sable rejeté par l'*Arenicola marina* (162)

Sa reproduction est sexuée avec des sexes séparés et ne se déroule qu'une fois par an à l'automne.

Les prédateurs sont nombreux : les poissons, les crabes ainsi que les oiseaux, mais aussi les pêcheurs qui l'utilisent pour la pêche à la ligne.

III.3.1.3. Utilisations

L'hémoglobine de ce ver marin est utilisée pour permettre d'oxygéner les tissus menacés de nécrose par le manque d'apport sanguin.

En effet, la société HEMARINA va commercialiser sous peu une solution de préservation de greffons appelée HEMO 2 life® (169).

Lors d'une transplantation, les greffons sont soumis à une forte ischémie à l'origine de lésion favorisant les rejets éventuels. Cette solution d'oxygénation permettra donc à la fois d'améliorer le temps de conservation possible, mais aussi d'augmenter le taux de succès des greffes pratiquées (173).

D'après les essais cliniques réalisés en France sur des patients greffés d'un rein les résultats sont très positifs et aucun événement indésirable majeur ni d'effets immunologiques ou allergiques ne sont survenus (174).

Les greffes en France étant en constante augmentation, l'utilisation de ce soluté de préservation pourrait bien devenir indispensable dans les services de transplantation.

III.3.2. La limule

Le sang de cet arthropode est utilisé dans les laboratoires pour déterminer la présence de certaines bactéries.

III.3.2.1. Découverte

La coagulation du sang de limule a été décrite par HOWELL en 1885. Par la suite, dans les années 50, des chercheurs américains ont découvert que les bactéries Gram négatives provoquent la coagulation du sang de limule (175).

Cette coagulation est due à une suite de réaction enzymatique complexe. Un test de détection des bactéries à base du lysat d'amœbocytes de limule (LAL) est ainsi mis au point. Des chercheurs japonais vont ensuite améliorer le test en découvrant que lors de l'interaction avec des endotoxines la LAL va aussi libérer une substance jaune qui absorbe la lumière à 405 nm (176). Cela permettra une meilleure sensibilité du test et de quantifier les endotoxines présentes.



Figure 49 : Photo de *Limulus polyphemus* (177)

III.3.2.2. Biologie marine

Les limules sont de très vieux arthropodes qui sont apparus il y a environ 200 millions d'années. Elles ont été décrites la première fois par Carl VON LINNÉ en 1758. On recense au total quatre espèces différentes de limules.

La plus étudiée étant la *Limulus polyphemus* qu'on retrouve sur les côtes est de l'Amérique, les trois autres se trouvent en Asie (178).

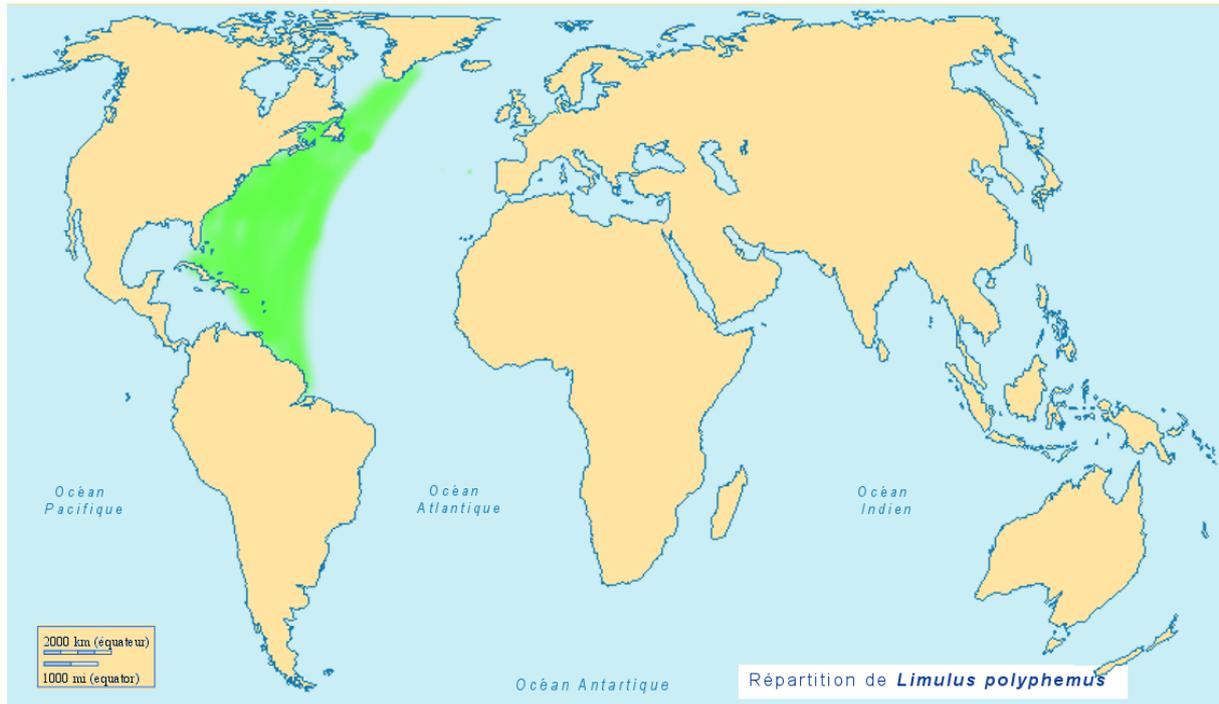


Figure 50 : Répartition géographique de *Limulus polyphemus*

Classification :

Embranchement : Arthropode

Sous-embranchement : Chélicérates

Classe : Mérostomes

Ordre : Xiphosures

Famille : Limulidés

Les limules présentent une carapace de forme convexe de couleur brune, cinq paires de pattes ventrales et un aiguillon caudal. Elles vivent dans des eaux peu

profondes sur des fonds vaseux ou sablonneux. Cet arthropode se nourrit d'algues, de mollusques et également de vers marins.

Les accouplements s'effectuent au mois de mai, lors de grands rassemblements synchronisés. La femelle creuse alors un trou pour y déposer un amas d'environ 3 500 œufs (179).



Figure 51 : Grand rassemblement de limule (177)

III.3.2.3. Utilisations et dérives

La limule possède un sang qui coagule en présence de certaines bactéries. Son sang est bleu car il contient de l'hémocyanine (plus riche en cuivre qu'en fer). Il est utilisé comme test pour détecter la présence de bactéries dans certains médicaments, vaccins ou dispositifs médicaux.



Figure 52 : Photo d'un flacon de PYROCHROME® (180)

Un test à base de Lysat d'amoebocytes de limule appelé PYROCHROME® est commercialisé pour la détection et la quantification des endotoxines des bactéries

gram-négatives. Ce test peut être utilisé de deux manières : soit avec une méthode cinétique (on détermine le temps nécessaire pour atteindre une certaine absorbance) soit avec une méthode chromogène en point final (on mesure la quantité de pNA libérée après une période fixe).

La limule est également consommée en Asie et notamment au Viêt Nam. Enfin, aux États-Unis la limule était utilisée comme appât pour pêcher l'anguille, mais aujourd'hui cette pratique est interdite (179).

Le sang de limule est devenu un enjeu commercial important et on compte environ un demi-million de limules qui sont ramassées chaque année pour le prélèvement de sang. En théorie, les limules sont remises à l'eau, mais on estime alors leur mortalité à environ 30 %. Le nombre de limules a donc diminué de 75 % depuis les années 1980.

Conclusion

Actuellement, il existe encore peu de médicaments issus d'organismes marins sur le marché, et ceux présents ne sont pas des premières lignes thérapeutiques.

Cependant, de nombreuses études cliniques sont en cours, en particulier des études de phase III sur la bryostatine ou encore la didemnine dans le traitement de différents types de cancers.

De plus, il reste de nombreuses espèces à étudier et la bioprospection, c'est-à-dire le recensement des organismes dans le but de les conserver ou de les utiliser, est en plein essor ce qui laisse présager que de nouvelles molécules seront découvertes dans les années à venir.

Malheureusement, il existe déjà de nombreuses dérives liées aux méthodes de recherche et d'exploitation des organismes marins.

L'exemple le plus marquant étant celui de la limule. Comment expliquer qu'après avoir connu cinq périodes d'extinctions massives, ce soit l'Homme qui soit la cause de la disparition de la limule alors même que celle-ci offre de nombreuses possibilités dans le domaine de la santé ?

À l'heure actuelle, alors que l'écologie prend une place de plus en plus importante dans notre société, il paraît nécessaire de s'assurer que les modes de recherche et d'exploitation se fassent dans le respect de l'écosystème marin.

Il est bien beau de découvrir des molécules révolutionnaires, mais à quoi cela servira-t-il si le prix à payer en est la Terre ?

Références bibliographiques

1. Découverte des molécules [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/23-decouverte-des-molecules>
2. Lex W. Règlement (CE) n° 1610/96 du Parlement européen et du Conseil du 23 juillet 1996 concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les produits phytopharmaceutiques. :8.
3. Essais pré-cliniques des futurs médicaments [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/25-essais-pre-cliniques-des-futurs-medicaments>
4. Pr P. Marquet. Cours de pharmacologie : Les essais cliniques de médicaments. Limoges.
5. Aspects méthodologiques des essais cliniques [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/27-aspects-methodologiques-des-essais-cliniques>
6. Essais cliniques chez l'Homme [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/28-essais-cliniques-chez-l-homme>
7. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)
8. rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf
9. Dr Marie-Laure LAROCHE. Cours de Pharmacologie : Evaluation des médicaments commercialisés. Faculté de pharmacie LIMOGES.
10. doctrine_10102018.pdf [Internet]. [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf
11. Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence
12. Code de la sécurité sociale - Article R163-3. Code de la sécurité sociale.
13. Code de la sécurité sociale - Article R163-6. Code de la sécurité sociale.
14. Haute Autorité de Santé - Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
15. Code de la sécurité sociale - Article R163-18. Code de la sécurité sociale.

16. Lambert G. Chapitre 2 : histoire de la vie et évolution * λόγος [Internet]. λόγος. 2017 [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.svt83.fr/cycle-3/chapitre-2-histoire-de-la-vie-et-evolution/>
17. Pettit GR, Herald CL, Boyd MR, Leet JE, Dufresne C, Doubek DL, et al. Antineoplastic agents. 219. Isolation and structure of the cell growth inhibitory constituents from the western Pacific marine sponge *Axinella* sp. *J Med Chem*. nov 1991;34(11):3339-40.
18. Hirata Y, Uemura D. Halichondrins - antitumor polyether macrolides from a marine sponge. *Pure Appl Chem*. 1 janv 1986;58(5):701-10.
19. Litaudon M, Hart JB, Blunt JW, Lake RJ, Munro M hg. Isohomohalichondrin B, a new antitumour polyether macrolide from the New Zealand deep-water sponge *Lissodendoryx* sp. *Tetrahedron Lett*. déc 1994;35(50):9435-8.
20. Aicher TD, Buszek KR, Fang FG, Forsyth CJ, Jung SH, Kishi Y, et al. Total synthesis of halichondrin B and norhalichondrin B. *J Am Chem Soc*. avr 1992;114(8):3162-4.
21. World Porifera Database - Species - Halichondria (*Halichondria*) *okadai* (Kadota, 1922) [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.marinespecies.org/porifera/porifera.php?p=taxdetails&id=165849#attributes>
22. spongiaires.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <http://christophe.quintin.pagesperso-orange.fr/documents/spongiaires.PDF>
23. anx_135473_fr.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135473/anx_135473_fr.pdf
24. Dabydeen DA, Burnett JC, Bai R, Verdier-Pinard P, Hickford SJH, Pettit GR, et al. Comparison of the Activities of the Truncated Halichondrin B Analog NSC 707389 (E7389) with Those of the Parent Compound and a Proposed Binding Site on Tubulin. *Mol Pharmacol*. 29 août 2006;70(6):1866-75.
25. Swami U, Shah U, Goel S. Eribulin in Cancer Treatment. *Mar Drugs*. 7 août 2015;13(8):5016-58.
26. Cortes J, Montero AJ, Glück S. Eribulin mesylate, a novel microtubule inhibitor in the treatment of breast cancer. *Cancer Treat Rev*. avr 2012;38(2):143-51.
27. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20030375>
28. HALAVEN-03-2014.pdf.
29. Fiche info - HALAVEN 0,44 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63816522>
30. HAS_AVIS_CT_HALAVEN_20-07-2011.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: http://www.puppem.com/Documents/HAS_AVIS_CT_HALAVEN_20-07-2011.pdf
31. CT-14274_HALAVEN_PIC_EI_REEV_Avis3_CT14274&14276.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14274_HALAVEN_PIC_EI_REEV_Avis3_CT14274&14276.pdf

32. CT-15616_HALAVEN_PIC_EI_Avis3_CT15616.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15616_HALAVEN_PIC_EI_Avis3_CT15616.pdf
33. CT-16951_HALAVEN_Rééval2_Liste en sus_Avis postaudition_CT16951.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16951_HALAVEN_R%C3%A9%C3%A9val2_Liste%20en%20sus_Avis%20postaudition_CT16951.pdf
34. Bergmann Werner, Burke DC. CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF MARINE PRODUCTS. XXXIX. THE NUCLEOSIDES OF SPONGES. III. ¹ SPONGOTHYMIDINE AND SPONGOURIDINE ². *J Org Chem*. nov 1955;20(11):1501-7.
35. Weber JF, Fuhrman FA, Fuhrman GJ, Mosher HS. Isolation of allantoin and adenosine from the marine sponge *Tethya aurantia*. *Comp Biochem Physiol Part B Comp Biochem*. janv 1981;70(4):799-801.
36. Davies LP, Taylor KM, Gregson RP, Quinn RJ. Stimulation of guinea-pig brain adenylate cyclase by adenosine analogues with potent pharmacological activity. *Life Sci*. mars 1980;26(13):1079-88.
37. Huang R-M, Chen Y-N, Zeng Z, Gao C-H, Su X, Peng Y. Marine Nucleosides: Structure, Bioactivity, Synthesis and Biosynthesis. *Mar Drugs*. 2 déc 2014;12(12):5817-38.
38. Hertel LW, Boder GB, Kroin JS, Rinzel SM, Poore GA, Todd GC, et al. Evaluation of the Antitumor Activity of Gemcitabine (2',2'-Difluoro-2'-deoxycytidine). *Cancer Res*. 15 juill 1990;50(14):4417-22.
39. World Porifera Database - Species - *Cryptotethya crypta* de Laubenfels, 1949 [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.marinespecies.org/porifera/porifera.php?p=taxdetails&id=190761#distributions>
40. Pérez T, Díaz M-C, Ruiz C, Córdor-Luján B, Klautau M, Hajdu E, et al. How a collaborative integrated taxonomic effort has trained new spongiologists and improved knowledge of Martinique Island (French Antilles, eastern Caribbean Sea) marine biodiversity. Pronzato R, éditeur. *PLOS ONE*. 22 mars 2017;12(3):e0173859.
41. (PDF) LAGOON SPONGES FROM CARRIE BOW CAY (BELIZE): ECOLOGICAL BENEFITS OF SELECTIVE SEDIMENT INCORPORATION [Internet]. ResearchGate. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/268401868_LAGOON_SPONGES_FROM_CARRIE_BOW_CAY_BELIZE_ECOLOGICAL_BENEFITS_OF_SELECTIVE_SEDIMENT_INCORPORATION
42. The Sponge Guide [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.spongeguide.org/>
43. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0225442.htm>
44. anx_141901_fr.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180823141901/anx_141901_fr.pdf

45. Lansiaux A. Antimetabolites. Bull Cancer (Paris). nov 2011;98(11):1263-74.
46. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0251328.htm>
47. Soria J-C, Vignot S, Massard C, Mir O. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer: XXVIIIe cours de l'Institut Gustave Roussy - 2013. John Libbey Eurotext; 2014. 532 p.
48. Gemcitabine. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Gemcitabine&oldid=155354187>
49. 7898.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7898.pdf
50. CT-15956_CYTARABINE_ACCORD_QD_INS_Avis1_CT15956.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15956_CYTARABINE_ACCORD_QD_INS_Avis1_CT15956.pdf
51. Fiche info - VYXEOS 44 mg/100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63280448>
52. CT-16062_GEMCITABINE_SUN_QD_INS_Avis2_CT16062.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16062_GEMCITABINE_SUN_QD_INS_Avis2_CT16062.pdf
53. McIntosh M, Cruz LJ, Hunkapiller MW, Gray WR, Olivera BM. Isolation and structure of a peptide toxin from the marine snail *Conus magus*. Arch Biochem Biophys. 1 oct 1982;218(1):329-34.
54. Miljanich GP. Ziconotide: Neuronal Calcium Channel Blocker for Treating Severe Chronic Pain. Vol. 11. 2005. 3029 p.
55. McGivern JG. Ziconotide: a review of its pharmacology and use in the treatment of pain. Neuropsychiatr Dis Treat. févr 2007;3(1):69-85.
56. ct-5245_prialt_.pdf [Internet]. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/ct-5245_prialt_.pdf
57. WoRMS - World Register of Marine Species - *Conus magus* Linnaeus, 1758 [Internet]. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.marinespecies.org/aphia.php?p=taxdetails&id=215429>
58. *Conus magus*. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Conus_magus&oldid=118271693
59. prialt-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prialt-epar-product-information_fr.pdf
60. PubChem. Ziconotide [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16135415>
61. Patient Registry of Intrathecal Pain Management in Europe for Prialt (Ziconotide Intrathecal Infusion) and Alternative Drugs for the Management of Severe, Chronic Pain. - Full Text

- View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268812>
62. CT-14448_PRIALT_PIC_REEV_Avis1_CT14448.pdf [Internet]. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14448_PRIALT_PIC_REEV_Avis1_CT14448.pdf
63. Pettit GR, Kamano Y, Herald CL, Tuinman AA, Boettner FE, Kizu H, et al. The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin 10 [Internet]. 2002 [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00256a070>
64. Pettit GR. Progress in the Discovery of Biosynthetic Anticancer Drugs ¹. J Nat Prod. janv 1996;59(8):812-21.
65. Pettit GR, Singh SB, Herald DL, Lloyd-Williams P, Kantoci D, Burkett DD, et al. The Dolastatins. 17. Synthesis of Dolaproine and Related Diastereoisomers. J Org Chem. oct 1994;59(21):6287-95.
66. Dolastatin - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/dolastatin>
67. Dolabella auricularia | DORIS [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://doris.ffessm.fr/Especes/Lievre-de-mer-a-oreille3>
68. Fichier:Dolabella auricularia.jpg. In: Wikipédia [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Dolabella_auricularia.jpg
69. adcetris-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_fr.pdf
70. CT-15701_ADCETRIS_PIC_EI_Avis3_modifiele09052017_CT15701.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15701_ADCETRIS_PIC_EI_Avis3_modifiele09052017_CT15701.pdf
71. CT-16947_ADCETRIS_PIC_EI_Avis3_CT16947.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16947_ADCETRIS_PIC_EI_Avis3_CT16947.pdf
72. Deng C, Pan B, O'Connor OA. Brentuximab Vedotin. Clin Cancer Res. 1 janv 2013;19(1):22-7.
73. Terriou L, Bonnet S, Debarri H, Demarquette H, Morschhauser F. Brentuximab vedotin : nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des lymphomes CD30+. Bull Cancer (Paris). 1 juill 2013;100(7):775-9.
74. adcetris_ins_avis2_ct12643.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/adcetris_ins_avis2_ct12643.pdf
75. Dunn WC, Carrier WL, Regan JD. Effects of an extract from the sea squirt Ecteinascidia turbinata on DNA synthesis and excision repair in human fibroblasts. Toxicol. 1 janv 1982;20(4):703-8.

76. Antitumor compounds from tunicates - Rinehart - 2000 - Medicinal Research Reviews - Wiley Online Library [Internet]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291098-1128%28200001%2920%3A1%3C1%3A%3AAID-MED1%3E3.0.CO%3B2-A>
77. Corey EJ, Gin DY, Kania RS. Enantioselective Total Synthesis of Ecteinascidin 743. *J Am Chem Soc.* janv 1996;118(38):9202-3.
78. Cuevas C, Pérez M, Martín MJ, Chicharro JL, Fernández-Rivas C, Flores M, et al. Synthesis of Ecteinascidin ET-743 and Phthalascidin Pt-650 from Cyanosafracin B. *Org Lett.* 1 août 2000;2(16):2545-8.
79. Rath CM, Janto B, Earl J, Ahmed A, Hu FZ, Hiller L, et al. Meta-omic Characterization of the Marine Invertebrate Microbial Consortium That Produces the Chemotherapeutic Natural Product ET-743. *ACS Chem Biol.* 18 nov 2011;6(11):1244-56.
80. PubChem. Trabectedin [Internet]. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/108150>
81. Monniot F. Ascidiens (Tunicata) of the French Guiana Expedition. *Zootaxa.* 24 mai 2016;4114(3):201.
82. Ecteinascidia turbinata | DORIS [Internet]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <http://doris.ffessm.fr/Especies/Ecteinascidia-turbinata-Ascidie-de-mangrove-2411>
83. Fichier:Yondelis.jpeg — Wikipédia [Internet]. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Yondelis.jpeg>
84. cours-biologie-marine-tuniciers-ppt.pdf [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: <https://blogplongee.fr/wp-content/uploads/2011/11/cours-biologie-marine-tuniciers-ppt.pdf>
85. anx_137936_fr.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170616137936/anx_137936_fr.pdf
86. Patel RM. TRABECTEDIN: A NOVEL MOLECULAR THERAPEUTIC IN CANCER. 3(3):6.
87. Jimeno J, Faircloth G, Sousa-Faro JF, Scheuer P, Rinehart K. New Marine Derived Anticancer Therapeutics — A Journey from the Sea to Clinical Trials. *Mar Drugs.* 25 févr 2004;2(1):14-29.
88. ct-5252_yondelis_.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5252_yondelis_.pdf
89. yondelis_-_ct-7917.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/yondelis_-_ct-7917.pdf
90. yondelis_reeval_asmr_avis3definitif_ct12733.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/yondelis_reeval_asmr_avis3definitif_ct12733.pdf
91. CT-14798_YONDELIS_PIC_REEV_Avis3_CT14798.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14798_YONDELIS_PIC_REEV_Avis3_CT14798.pdf

92. CT-16827_YONDELIS_sarcomes_PIC_REEV_Avis2_CT16827.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16827_YONDELIS_sarcomes_PIC_REEV_Avis2_CT16827.pdf
93. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
94. Compléments alimentaires - Présentation générale [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. [cité 13 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires>
95. Qu'est-ce que la nutrivigilance ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 13 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/qu%E2%80%99est-ce-que-la-nutrivigilance>
96. CA_ListeAlgues_Janvier2019.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2019]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_ListeAlgues_Janvier2019.pdf
97. Fucus serratus | DORIS [Internet]. [cité 13 mai 2019]. Disponible sur: <http://doris.ffessm.fr/Especies/Fucus-serratus-Fucus-dente-2015>
98. Fucus vesiculosus | DORIS [Internet]. [cité 13 mai 2019]. Disponible sur: <http://doris.ffessm.fr/Especies/Fucus-vesiculosus-Fucus-vesiculeux-2049>
99. J.CABIOC'H,FLOCJ'H, LE TOQUIN. Guide des algues des mers d'Europe. (Delachaux et Niestlé).
100. J-C QUERO, J-J VAYNE. Les fruits de la mer et plante marine des pêches françaises. (Delachaux et Niestlé).
101. Seaweed in Health and Disease Prevention - 1st Edition [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/seaweed-in-health-and-disease-prevention/fleurence/978-0-12-802772-1>
102. FR-Civam TA-B. Savoir-faire anciens et exploitation des Algues en Bretagne Rapport (30 octobre 2006). 2006;4.
103. Arkogélules® Fucus [Internet]. Arkopharma. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-fucus>
104. Varech, Fucus ou Fucus vesiculosus, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2011 [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=varech_ps
105. Manet A. La spiruline: indications thérapeutiques, risques sanitaires et conseils à l'officine. :116.
106. Dupire J. La spiruline : Un superaliment. Paris: Guy Trédaniel éditeur; 2011. 151 p.
107. CA_ListeAlgues_Janvier2019.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_ListeAlgues_Janvier2019.pdf

108. *Arthrospira*. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Arthrospira&oldid=157566748>
109. Spiruline (complément alimentaire). In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Spiruline_\(compl%C3%A9ment_alimentaire\)&oldid=157465172](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Spiruline_(compl%C3%A9ment_alimentaire)&oldid=157465172)
110. Music4thekids. English: Spirulina (dietary supplement) powder made from cyanobacteria genus Arthrospira. [Internet]. 2011 [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Spirulina.jpg>
111. Deng R, Chow T-J. Hypolipidemic, antioxidant, and antiinflammatory activities of microalgae Spirulina. *Cardiovasc Ther.* août 2010;28(4):e33-45.
112. Hills CB. *The Secrets of Spirulina: Medical Discoveries of Japanese Doctors*. University of the Trees Press; 1980. 246 p.
113. Simsek N, Karadeniz A, Kalkan Y, Keles ON, Unal B. Spirulina platensis feeding inhibited the anemia- and leucopenia-induced lead and cadmium in rats. *J Hazard Mater.* 30 mai 2009;164(2-3):1304-9.
114. Selmi C, Leung PSC, Fischer L, German B, Yang C-Y, Kenny TP, et al. The effects of Spirulina on anemia and immune function in senior citizens. *Cell Mol Immunol.* mai 2011;8(3):248-54.
115. Ayehunie S, Belay A, Baba TW, Ruprecht RM. Inhibition of HIV-1 replication by an aqueous extract of Spirulina platensis (*Arthrospira platensis*). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc.* 1 mai 1998;18(1):7-12.
116. Saini MK, Sanyal SN. Targeting angiogenic pathway for chemoprevention of experimental colon cancer using C-phycoerythrin as cyclooxygenase-2 inhibitor. *Biochem Cell Biol Biochim Biol Cell.* juin 2014;92(3):206-18.
117. La Chlorelle (Chlorella) - Bienfaits, Usages, Posologie [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2013 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=chlorelle>
118. Lohman EJ, Gardner RD, Halverson L, Macur RE, Peyton BM, Gerlach R. An efficient and scalable extraction and quantification method for algal derived biofuel. *J Microbiol Methods.* sept 2013;94(3):235-44.
119. CA_ListeAlgues_Janvier2019.pdf [Internet]. [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_ListeAlgues_Janvier2019.pdf
120. Chlorella Beyerinck [Beijerinck], 1890, nom. cons. :: Algaebase [Internet]. [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: http://www.algaebase.org/search/genus/detail/?genus_id=43426
121. Blanc G, Duncan G, Agarkova I, Borodovsky M, Gurnon J, Kuo A, et al. The *Chlorella variabilis* NC64A Genome Reveals Adaptation to Photosymbiosis, Coevolution with Viruses, and Cryptic Sex. *Plant Cell.* sept 2010;22(9):2943-55.
122. NUT2001sa0261.pdf [Internet]. [cité 21 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2001sa0261.pdf>

123. Nakano S, Noguchi T, Takekoshi H, Suzuki G, Nakano M. Maternal-fetal distribution and transfer of dioxins in pregnant women in Japan, and attempts to reduce maternal transfer with *Chlorella* (*Chlorella pyrenoidosa*) supplements. *Chemosphere*. déc 2005;61(9):1244-55.
124. Merchant RE, Andre CA, Sica DA. Nutritional supplementation with *Chlorella pyrenoidosa* for mild to moderate hypertension. *J Med Food*. 2002;5(3):141-52.
125. Merchant RE, Carmack CA, Wise CM. Nutritional supplementation with *Chlorella pyrenoidosa* for patients with fibromyalgia syndrome: a pilot study. *Phytother Res PTR*. mai 2000;14(3):167-73.
126. Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, Kuratko CN, Nelson EB, Salem N. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. juin 2010;82(4-6):305-14.
127. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 25 août 2007;370(9588):657-66.
128. *Gadus_morhua_Cod-2b-Atlanterhavsparken-Norway.JPG* (Image JPEG, 2396 × 1312 pixels) - Redimensionnée (49%) [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ee/Gadus_morhua_Cod-2b-Atlanterhavsparken-Norway.JPG
129. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol*. juill 2009;32(7):365-72.
130. Roth EM, Harris WS. Fish oil for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep*. janv 2010;12(1):66-72.
131. Eslick GD, Howe PRC, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 24 juill 2009;136(1):4-16.
132. *NUT-Ra-omega3.pdf* [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-omega3.pdf>
133. *021654s023lbl.pdf* [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021654s023lbl.pdf
134. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*. mai 2007;129(1-2):210-23.
135. The efficacy of omega-3 supplementation for major depression: a randomized controlled trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584525>
136. *Meganyctiphanes norvegica* | DORIS [Internet]. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <http://doris.ffessm.fr/Especes/Krill-atlantique3>
137. Krill antarctique. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Krill_antarctique&oldid=149586002

138. Guerin M, Huntley ME, Olaizola M. Haematococcus astaxanthin: applications for human health and nutrition. Trends Biotechnol. mai 2003;21(5):210-6.
139. Xie D, Gong M, Wei W, Jin J, Wang X, Wang X, et al. Antarctic Krill (*Euphausia superba*) Oil: A Comprehensive Review of Chemical Composition, Extraction Technologies, Health Benefits, and Current Applications. Compr Rev Food Sci Food Saf. 2019;18(2):514-34.
140. Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, Kowalski O, Duguet N, Dupuis S. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. Altern Med Rev J Clin Ther. mai 2003;8(2):171-9.
141. Bunea R, El Farrah K, Deutsch L. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the clinical course of hyperlipidemia. Altern Med Rev J Clin Ther. déc 2004;9(4):420-8.
142. Deutsch L. Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. J Am Coll Nutr. févr 2007;26(1):39-48.
143. Code de la santé publique - Article L5211-1. Code de la santé publique.
144. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE. :175.
145. On algin: a new substance obtained from some of the commoner species of marine algae. - NLM Catalog - NCBI [Internet]. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101217546>
146. Ascophyllum nodosum | DORIS [Internet]. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <http://doris.ffessm.fr/Especes/Ascophylle3>
147. Laminaria digitata | DORIS [Internet]. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <http://doris.ffessm.fr/Especes/Laminaire-digitee3>
148. Laminaria hyperborea | DORIS [Internet]. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <http://doris.ffessm.fr/Especes/Laminaire-rugueuse3>
149. *Laminaria hyperborea*. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Laminaria_hyperborea&oldid=133212611
150. Rosser1954. English: Laminaria digitata (Oarweed), Troon, South Ayrshire, Scotland. In a rock pool on the lower shore in early spring together with Fucus serratus. [Internet]. 2017 [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Laminaria_digitata_\(Oarweed\),_Troon,_South_Ayrshire,_Scotland.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Laminaria_digitata_(Oarweed),_Troon,_South_Ayrshire,_Scotland.jpg)
151. Fichier:Ascophyllum reproduction 1427.jpg. In: Wikipédia [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Ascophyllum_reproduction_1427.jpg
152. 4. SEAWEEEDS USED AS A SOURCE OF ALGINATE [Internet]. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.fao.org/3/y4765e/y4765e07.htm#TopOfPage>
153. 7978.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7978.pdf

154. PubChem. Alginate [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/131704328>
155. COALGAN® - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-vidc0685-COALGAN.html>
156. ALGOSTÉRIL® - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-vinn0018-ALGOSTERIL.html>
157. Notions de biocompatibilité. :13.
158. rapport_devaluation_des_substituts_osseux.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/rapport_devaluation_des_substituts_osseux.pdf
159. questions-reponses-biocoral.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: <http://osteoporosis-surgery.fr/images/pdf/questions-reponses-biocoral.pdf>
160. Raddi S. L'utilisation du corail dans une stratégie d'ingénierie tissulaire osseuse. :108.
161. *Porites*. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Porites&oldid=159923979>
162. *Goniopora*. In: Wikipedia [Internet]. 2019 [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Goniopora&oldid=904470935>
163. Fichier:Acropora muricata.jpg — Wikipédia [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Acropora_muricata.jpg
164. Fichier:Lobophyllia hemprichii 1.jpg. In: Wikipédia [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Lobophyllia_hemprichii_1.jpg
165. article-dougnac-anton-02-2012-1.pdf [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.biomup.com/file/0107/article-dougnac-anton-02-2012-1.pdf>
166. Zeng RS. [The use of coral as a substitute for maxillofacial bone reconstruction]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi Chin J Stomatol.* nov 1991;26(6):345-7, 389-90.
167. Van Lieshout EM, Van Kralingen GH, El-Massoudi Y, Weinans H, Patka P. Microstructure and biomechanical characteristics of bone substitutes for trauma and orthopaedic surgery. *BMC Musculoskelet Disord.* 2 févr 2011;12:34.
168. Nautilus.n10.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: http://www.hemarina.com/vars/fichiers/pub_defaut/Nautilus.n10.pdf
169. Hemarina - Français - Préservation d'organe [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: http://www.hemarina.com/index.php?rub=preservation_d_organe
170. *Arenicola marina*. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Arenicola_marina&oldid=160204412
171. WoRMS - World Register of Marine Species - *Arenicola marina* (Linnaeus, 1758) [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.marinespecies.org/aphia.php?p=taxdetails&id=129868>

172. *Arenicola marina* | DORIS [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: [http://doris.ffessm.fr/Especies/Arenicola-marina-Arenicole-577/\(rOffset\)/16](http://doris.ffessm.fr/Especies/Arenicola-marina-Arenicole-577/(rOffset)/16)
173. Another publication on the efficacy of HEMO2life® on DCD model [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.linkedin.com/pulse/another-publication-efficacy-hemo2life-dcd-model-franck-zal>
174. CP Hemarina CHRU Brest_resultats du premier essai clinique HEMO2life.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: http://hemarina.com/vars/fichiers/CP%20Hemarina%20CHRU%20Brest_resultats%20du%20premier%20essai%20clinique%20HEMO2life.pdf
175. Levin J, Bang FB. A DESCRIPTION OF CELLULAR COAGULATION IN THE LIMULUS. Bull Johns Hopkins Hosp. oct 1964;115:337-45.
176. Nakamura S, Morita T, Iwanaga S, Niwa M, Takahashi K. A sensitive substrate for the clotting enzyme in horseshoe crab hemocytes. J Biochem (Tokyo). mai 1977;81(5):1567-9.
177. John JS. *Limulus polyphemus* (Atlantic horseshoe crab) (Sanibel Island, Florida, USA) 3 [Internet]. 2013 [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.flickr.com/photos/jsjgeology/24004450593/>
178. WoRMS - World Register of Marine Species - *Limulus* O.F. Müller, 1785 [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.marinespecies.org/aphia.php?p=taxdetails&id=150512>
179. *Limulus polyphemus* | DORIS [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <http://doris.ffessm.fr/Especies/Limulus-polyphemus-Limule-atlantique-4212>
180. Chrome-Brochure-PR15-014.pdf [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.acciusa.com/pdfs/catalogs/Chrome-Brochure-PR15-014.pdf>

Annexes

Annexe 1. Résumé des SMR et ASMR concernant HALAVEN®.....	107
Annexe 2. Résumé des SMR et ASMR concernant VYXEOS®.....	111
Annexe 3. Résumé des SMR et ASMR concernant PRIALT®.....	113
Annexe 4. Résumé des SMR et ASMR concernant ADCETRIS®	115
Annexe 5. Résumé des SMR et ASMR concernant YONDELIS®	118

Annexe 1. Résumé des SMR et ASMR concernant HALAVEN®

Tableau 9 : Résumés des SMR concernant HALAVEN®

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Important	Avis du 21/11/2018	Réévaluation SMR et ASMR	Le service médical rendu par HALAVEN® reste important dans l'indication « traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements ».
Important	Avis du 03/05/2017	Extension d'indication	Le service médical rendu par HALAVEN® est important dans le traitement des patients adultes atteints d'un liposarcome non résecable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique.
Important	Avis du 23/09/2015	Extension d'indication	Le service médical rendu par HALAVEN® 0,44 mg/ml, solution injectable : <ul style="list-style-type: none"> - est important après au moins 1 protocole de chimiothérapie dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes HER2, - reste important après au moins 2 protocoles de chimiothérapie dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique.
Important	Avis du 20/07/2011	Inscription (CT)	Le service médical rendu par HALAVEN® est important dans l'indication de l'AMM.

Tableau 10 : Résumés des ASMR concernant HALAVEN®

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
IV (Mineur)	Avis du 21/11/2018	Réévaluation SMR et ASMR	En 3ème ligne et plus : Les nouvelles données d'efficacité sur HALAVEN® en 3ème ligne de chimiothérapie et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé, ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu précédemment attribuée par la Commission à savoir une ASMR mineure (IV) dans la stratégie thérapeutique.
V (Inexistant)	Avis du 21/11/2018	Réévaluation SMR et ASMR	En 2ème ligne : En l'absence de démonstration d'une efficacité ou d'une tolérance supérieure à la stratégie thérapeutique existante en 2ème ligne de chimiothérapie d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé, HALAVEN® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

<p>III (Modéré)</p>	<p>Avis du 03/05/2017</p>	<p>Extension d'indication</p>	<p>" Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'amélioration de la survie globale par rapport à la dacarbazine obtenue dans le sous-groupe des patients ayant un liposarcome (correspondant à la population retenue par l'AMM) où le gain absolu de la médiane de survie globale a été de +7 mois, - et de l'incertitude sur l'estimation précise de la quantité d'effet dans ce sous-groupe. - de la toxicité, notamment hématologique avec neutropénie, <p>la Commission considère qu'HALAVEN® apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la dacarbazine en monothérapie chez les patients adultes atteints d'un liposarcome non résecable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique. "</p>
<p>V (Inexistant)</p>	<p>Avis du 23/09/2015</p>	<p>Extension d'indication</p>	<p>En l'absence de démonstration d'une efficacité ou d'une tolérance supérieure à la stratégie thérapeutique existante en 2ème ligne de traitement d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé, HALAVEN® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) vis-à-vis des traitements utilisés à ce stade, à savoir XELODA et NAVELBINE.</p>
<p>IV (Mineur)</p>	<p>Avis du 23/09/2015</p>	<p>Extension d'indication</p>	<p>Les nouvelles données d'efficacité sur HALAVEN® en 3ème ligne de traitement et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé, confirmant les résultats précédemment appréciés par la Commission, HALAVEN® continue à apporter une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).</p>

<p>IV (Mineur)</p>	<p>Avis du 20/07/2011</p>	<p>Inscription (CT)</p>	<p>HALAVEN® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade métastatique ou localement avancé et dont la maladie a progressé après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline et un taxane sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.</p>
------------------------	-------------------------------	-----------------------------	---

Annexe 2. Résumé des SMR et ASMR concernant VYXEOS®

Tableau 11 : Résumé du SMR concernant VYXEOS®

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Important	Avis du 27/02/2019	Inscription	Le service médical rendu par VYXEOS est important pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC).

Tableau 12 : Résumé de l'ASMR concernant VYXEOS®

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
IV (Mineur)	Avis du 27/02/2019	Inscription (CT)	<p>"Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de VYXEOS par rapport à un protocole de chimiothérapie comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre (« 3+7 » en induction et « 2+5 » en consolidation) en termes de survie globale avec un gain de 3,6 mois, chez des patients âgés de 60 à 75 ans atteints de LAM secondaire à un traitement (LAM-t) ou de LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC), - des incertitudes sur la quantité d'effet apportée spécifiquement par VYXEOS en termes de survie globale par rapport à un protocole comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre (« 3+7 » en induction et « 2+5 » en consolidation), dans la mesure où les patients ont pu recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), seul traitement curatif, dans les deux groupes de traitement et en l'absence d'informations sur les conditions d'accès à la greffe dans chaque groupe et de donnée de morbi-mortalité post-greffe (en particulier mortalité post-greffe non liée à la rechute), - de la fréquence plus élevée d'événements indésirables graves sous VYXEOS (59 % versus 43% avec daunorubicine + cytarabine en association libre), avec notamment davantage de sepsis ayant mené au décès, - de l'absence de donnée de qualité de vie recueillie au cours de l'étude. " <p>La Commission considère que VYXEOS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à un protocole de chimiothérapie comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre (« 3+7 » en induction et « 2+5 » en consolidation).</p>

Annexe 3. Résumé des SMR et ASMR concernant PRIALT®

Tableau 13 : Résumés des SMR concernant PRIALT®

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Faible	Avis du 07/03/2018	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données	Le service médical rendu par PRIALT est faible dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.
Important	Avis du 14/05/2008	Inscription (CT)	Le service médical rendu par cette spécialité est important dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.

Tableau 14 : Résumés des ASMR concernant PRIALT®

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
V (Inexistant)	Avis du 07/03/2018	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données	<p>" Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données d'efficacité initiales issues de trois études comparant le ziconotide au placebo déjà analysées par la Commission, - l'absence de donnée permettant d'évaluer l'efficacité de PRIALT au-delà de 3 semaines de traitement dans un contexte de chronicité d'une douleur sévère et en échec de tous les autres antalgiques y compris la morphine administrée par voie intrathécale, - l'absence de donnée permettant de définir précisément les caractéristiques de la douleur (type et étiologies) en situations d'échec de tous les autres antalgiques pour lesquelles PRIALT pourrait apporter un bénéfice, - la survenue fréquente d'événements indésirables et notamment du risque infectieux et neuropsychiatrique, - le besoin médical persistant à disposer d'alternatives en situation de recours dans le traitement des douleurs chroniques sévères rebelles, <p>la Commission considère que PRIALT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR V) dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale. "</p>
IV (Mineur)	Avis du 14/05/2008	Inscription (CT)	<p>Compte tenu du nombre limité d'alternatives thérapeutiques disponibles et des données d'efficacité issues des trois études versus placebo, la Commission de la transparence considère que PRIALT apporte chez les patients réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale, une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans le traitement de douleurs chroniques intenses cancéreuses ou non cancéreuses.</p>

Annexe 4. Résumé des SMR et ASMR concernant ADCETRIS®

Tableau 15 : Résumés des SMR concernant ADCETRIS®

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Important	Avis du 03/04/2019	Extension d'indication	Le service médical rendu par ADCETRIS est important dans le traitement du mycosis fongoïde (MF) CD30+ et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur.
Important	Avis du 03/05/2017	Extension d'indication	" Le service médical rendu par ADCETRIS est important dans le traitement du LH CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT, définis comme ceux ayant : <ul style="list-style-type: none"> - un antécédent de maladie réfractaire à la chimiothérapie, ou - une rechute ou une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement de 1ère ligne, ou - une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT. "
Important	Avis du 20/03/2013	Inscription (CT)	Le service médical rendu par ADCETRIS est important dans l'indication de l'AMM.

Tableau 16 : Résumés des ASMR concernant ADCETRIS®

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
IV (Mineur)	Avis du 03/04/2019	Extension d'indication	<p>" Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de brentuximab vedotin par rapport au bexarotène et au méthotrexate faible dose en termes de réponse objective persistant au moins 4 mois et de survie sans progression dans une étude ayant inclus des patients atteints de MF et de LCPAGC, <p>Du critère de jugement principal utilisé et du gain observé par rapport au bexarotène et au méthotrexate faible dose sur ce critère, considérés comme pertinents uniquement pour les stades précoces, de bon pronostic,</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données sur la survie globale, conformément au protocole, alors que 2/3 des patients inclus atteints de MF avaient un pronostic vital engagé à court ou moyen terme, - et du profil de tolérance d'ADCETRIS® marqué par une neurotoxicité importante, en comparaison au bexarotène et au méthotrexate faible dose, <p>la Commission considère qu'ADCETRIS® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au bexarotène (TARGRETIN) et au méthotrexate faible dose dans le traitement du mycosis fongoïde (MF) CD30+ et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur. "</p>

<p>IV (Mineur)</p>	<p>Avis du 03/05/2017</p>	<p>Extension d'indication</p>	<p>" Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la supériorité du brentuximab vedotin par rapport au placebo, en termes de survie sans progression, sans bénéfice démontré sur la survie globale, - et les événements indésirables potentiellement graves pouvant survenir lors d'un traitement d'entretien par brentuximab vedotin, <p>la Commission considère qu'ADCETRIS® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT, définis comme ceux ayant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un antécédent de maladie réfractaire à la chimiothérapie, ou une rechute ou une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement de 1ère ligne, ou - Une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT. "
<p>III (Modéré)</p>	<p>Avis du 20/03/2013</p>	<p>Inscription (CT)</p>	<p>En dépit de données très limitées mais compte tenu du pourcentage élevé de répondeurs et de l'absence d'alternative thérapeutique validée, la Commission de la transparence considère qu'ADCETRIS® apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité chez l'adulte dans la prise en charge du lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire.</p>

Annexe 5. Résumé des SMR et ASMR concernant YONDELIS®

Tableau 17 : Résumés des SMR concernant YONDELIS®

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Faible	Avis du 16/05/2018	Réévaluation SMR et ASMR	La Commission considère que le service médical rendu par YONDELIS en monothérapie est faible dans l'indication de l'AMM : « sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome. ».
Important	Avis du 13/04/2016	Réévaluation ASMR	Le service médical rendu par YONDELIS reste important dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments ».
Important	Avis du 24/07/2013	Réévaluation ASMR	Le service médical rendu par YONDELIS reste important dans l'indication : traitement des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments.
Important	Avis du 16/06/2010	Extension d'indication	Le service médical rendu par ces spécialités est important dans l'extension d'indication : en association à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) en traitement du cancer des ovaires récidivant sensible au platine.
Important	Avis du 02/04/2008	Inscription (CT)	Le service médical rendu par ces spécialités est important dans l'indication de l'AMM.

Tableau 18 : Résumés des ASMR concernant YONDELIS®

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
V (Inexistant)	Avis du 16/05/2018	Réévaluation n SMR et ASMR	Au regard des nouvelles données comparatives de l'étude TSAR démontrant un gain faible de YONDELIS en termes de survie sans progression par rapport aux soins de support (différence absolue de 1,6 mois) et sans gain en survie globale, la Commission considère que YONDELIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux soins de support dans le traitement du sarcome des tissus mous au stade avancé.
V (Inexistant)	Avis du 13/04/2016	Réévaluation n ASMR	Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente de la Commission. Par conséquent, elle considère que YONDELIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments.
V (Inexistant)	Avis du 24/07/2013	Réévaluation n ASMR	En l'absence de données comparatives d'un niveau de preuve optimal, la Commission considère qu'en l'état actuel, YONDELIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments.

<p>V (Inexistant)</p>	<p>Avis du 16/06/2010</p>	<p>Extension d'indication</p>	<p>Compte tenu des résultats issus d'une analyse de sous-groupe ayant montré un gain absolu de 2 mois de survie sans progression en faveur de l'association YONDELIS + doxorubicine liposomale pégylée versus doxorubicine liposomale pégylée seule, sans amélioration de survie globale et au prix d'une augmentation de la toxicité hématologique et hépatique, la Commission considère que cette association n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique. YONDELIS + doxorubicine liposomale pégylée constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge du cancer des ovaires récidivant sensible au platine.</p>
<p>V (Inexistant)</p>	<p>Avis du 02/04/2008</p>	<p>Inscription (CT)</p>	<p>En l'absence de donnée d'étude versus « soins de support » ou de comparaison formalisée avec une cohorte historique, il n'est pas possible de juger de l'apport thérapeutique de ce médicament. En conséquence, la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des connaissances, la spécialité Yondelis n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge des patients atteints d'un liposarcome ou d'un léiomyosarcome, en échec à un traitement à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide.</p>

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Les molécules thérapeutiques issues des organismes marins

Les molécules thérapeutiques issues d'organismes marins restent encore en nombre très limitées. On peut citer l'éribuline, le ziconotide, la cytarabine, le brentuximab ou encore la trabectedine, mais leurs utilisations sont limitées au milieu hospitalier.

En revanche, les organismes marins dont elles proviennent sont très variés sur le plan biologique et géographique.

D'autres produits pharmaceutiques tels que certains dispositifs médicaux et compléments alimentaires sont aussi issus de la mer et sont beaucoup plus utilisés en officine.

Le but de cette thèse est de faire la liste la plus exhaustive possible des médicaments ayant l'AMM, en approfondissant leur SMR et ASMR pour voir la place qu'ils occupent actuellement en France.

Mots-clés : organismes marins, molécules actives, médicaments, algues, mollusques, limule, ver arénicole, cycle de vie du médicament

Therapeutic molecules from marine organisms

Therapeutic molecules from marine organisms are still very few. Examples include eribulin, ziconotide, cytarabine, brentuximab and trabectedine, but their uses are limited to the hospital.

However, the marine organisms from which these molecules are issued are very diversified on biological and geographical plans.

Other pharmacological products as some medical devices and food supplements are also issued from the sea and a lot more used in pharmacy.

The aim of this thesis is to establish the most comprehensive list of the medicine which have marketing authorization and to study their medical benefit to understand the place they currently occupy in France.

Keywords : marine organisms, active molecules, drugs, algae, molluscs, horseshoe crab, worm, drug life cycle

