

## A propos d'IBRUTINIB / IMBRUVICA. Quelques notes d'un néophyte

J'ai été diagnostiqué, en 2004, Macroglobulinémie de Waldenström (MW) avec un pic monoclonal IgM de 12g/l. En 2006, mon hémato m'a proposé un traitement Rituximab, sans résultats (pas de baisse du pic, poursuite de la progression aussitôt après). Mon pic est actuellement de 30g/l et j'ai la chance d'être encore sans traitement.

J'ai commencé très tôt à me renseigner sur cette maladie, dès 2006, en suivant les discussions de la liste américaine Waldenström pour me documenter sur les divers autres traitements, puis, plus tard, celles de la liste Waldenström de Médicalistes.

Dès 2010-2011, quelques patients américains ont commencé à parler des bons résultats d'un traitement qu'ils suivaient dans le cadre d'un essai clinique d'une molécule PCI 32765 (devenu Ibrutinib et Imbruvica), sans trop d'effets secondaires, une bonne alternative, me semblait-il, aux chimiothérapies classiques. D'autres patients, moins nombreux, ont fait part de difficultés et d'échecs.

Pour essayer d'éclairer la lanterne de ceux à qui on a proposé un traitement Ibrutinib, je veux faire part de quelques petites notes que j'ai pu prendre ici ou là.

Vous pouvez lire, au préalable, le document de l'IWMF traitant d'Ibrutinib sur le site internet de l'association Waldenström France et au besoin, par la suite, trouver des renseignements plus complets en allant à :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/de68c010ef9036c95c3d3fdb696d5e35.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de68c010ef9036c95c3d3fdb696d5e35.pdf) (annexe de l'ATU de l'ANSM)

ou [http://news.vidal.fr/annexes/49\\_14/id13919.htm](http://news.vidal.fr/annexes/49_14/id13919.htm)

Je précise que je n'ai aucune formation médicale ou biologiste et que, donc, l'avis de vos soignants prime sur toutes les petites considérations et notes qui suivent.

PCI 32765 a été développé, au départ, pour traiter la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), mais quelques patients américains Wald de la liste américaine ont été incorporés, dès 2010, dans l'essai clinique du PCI 32765, mené à Boston par les docteurs Furmann, Byrd, O'Brien, et ont commencé à faire état de bons résultats pour la plupart.

Par la suite, l'équipe Treon a montré (août 2012) que la mutation MYD88 L265P était présente chez 95 % des MW et activait indirectement BTK\* (août 2013), ce qui en fait une des mutations qui contribuent à la MW, comme c'est le cas aussi pour la LLC (une seule mutation ne suffit pas à provoquer un cancer. Pour détails ou définition sur les mots savants avec astérisque, voir début de la 2<sup>ème</sup> partie).

Cette même équipe a ensuite montré qu'une autre mutation sur le gène CXCR4, mutation dite WHIM-LIKE, rendait Ibrutinib moins efficace (il existe d'autres

mutations sur ce gène dont Treon n'avait pas parlé dans sa première publication, probablement parce qu'elles n'avaient pas d'impact)

Au vu de cette information, la question de la recherche de ces mutations a été posée.

En pratique, la recherche, avant traitement, de ces 2 mutations ne me paraît pas indispensable. Si on ne vous l'a pas proposée, pas d'inquiétude, à mon avis, et ce pour les raisons suivantes :

1- On sait très rapidement si Ibrutinib est efficace parce que la baisse sur le pic se fait en quelques semaines (pour les autres paramètres et signes cliniques, c'est un peu plus long, mais il y a une amélioration des autres paramètres biologiques, hémoglobine, hématies, etc., dans les mois qui suivent). Il n'y a, par ailleurs, que quelques laboratoires en France susceptibles de faire cette recherche avec toute la sensibilité voulue.

2- La recherche de L265P sur MYD88 semble difficile. Le résultat dépend de la sensibilité de la méthode utilisée. Treon a annoncé une fréquence de 95 % dans sa première publication, mais par la suite, d'autres équipes (Varetonni, par exemple) ont trouvé qu'avec une méthode encore plus sensible, on la retrouvait chez tous les Waldenström (58/58). Nous l'avons donc, probablement, quasiment tous. S'il doit y avoir recherche de cette mutation, encore faut-il être sûr que le laboratoire va utiliser une méthode suffisamment sensible.

3- Quant à la mutation WHIM-LIKE de CXCR4, le taux de réponse significative (baisse d'au moins 50 % du pic), constaté par l'équipe Treon dans un essai clinique, qui est de 91% pour ceux qui n'ont pas cette mutation (mais ont L265P) reste encore assez bon, 62%, bien comparable avec les autres traitements (avril 2015).

Quant aux effets secondaires, tels qu'inventoriés dans les rapports d'essais cliniques ou diverses notices, ils sont nombreux et variés, à titre indicatif et non exhaustif : fatigue, diarrhées (30-40 %), infections pulmonaires et urinaires, maux de tête, nausées (20-30%), éruptions, douleurs musculaires, abdominales, vomissements (10-20%), essentiellement de grade 1 et 2, mais peu de complications sévères de grade 3 (5 à 10%). Les chiffres diffèrent d'un document à l'autre.

Pour les effets secondaires de grade 1 et 2, je n'ai pas de souvenir de patients américains s'en plaignant sur la durée, ils doivent s'atténuer avec le temps.

Par contre, les effets secondaires de grade 3 qui font l'objet de mises en garde dans la notice du médicament, s'ils sont peu nombreux, ne peuvent pas être passés sous silence.

A ce sujet, les discussions qui ont attiré mon attention sur la liste américaine ont porté sur les points suivants (voir, toutefois, liste complète sur les notices Vidal ou ATU de l'ANSM ci-dessus et tenir compte des mises en garde faites par les soignants) :

- Ibrutinib majore le risque d'hémorragies. Cela concerne en particulier, ceux qui étaient sous anticoagulants ou avaient des plaquettes basses au départ.

- Ibrutinib favorise la survenue de fibrillations auriculaires (FA) ou d'arythmies. Pour ceux qui ont déjà eu des FA avant début du traitement ou qui en ont une pour la première fois, ces FA demandent de bien apprécier le rapport bénéfices/risques à initier ou poursuivre le traitement, puisque la prévention des risques d'AVC graves associés à ces FA est précisément la prise d'anticoagulants.

Pour donner un ordre de grandeur de la fréquence de survenue, une publication de mars 2016 indique qu'environ 10% des patients sous Ibrutinib depuis 3 ans ont fait au moins un épisode de FA, mais une grande proportion de ces cas (4 sur 5) concernait des personnes qui en avaient déjà fait avant traitement. Les auteurs concluent tout de même que le rapport bénéfices/risques est positif, après les mesures adéquates pour prévention du risque de FA.

- D'autres ont eu des infections pulmonaires ou urinaires sérieuses dues à une baisse des polynucléaires neutrophiles, un des trois types de globules blancs avec les lymphocytes et les monocytes.

- Plusieurs patients ont signalé des augmentations notables de leur tension artérielle.

Un bon nombre de situations ont pu être gérées en ajustant le dosage. Ces situations sont à signaler au plus tôt à l'équipe soignante.

Par ailleurs, des cas de résistance au traitement ont été également rapportés, mais assez rarement.

Extrait d'un article récent, concernant la LLC, paru dans la revue de la Fondation pour la Recherche Médicale (2ème trimestre 2016),

*Depuis peu, de nouvelles thérapies ciblées sont également disponibles: l'ibrutinib et l'idelalisib qui s'attaquent directement à la prolifération des lymphocytes. Leur indication est pour l'heure réservée aux patients en rechute. Ces nouveaux traitements ont des effets adverses (hémorragies, problèmes cardiaques, diarrhées, hépatites...) qui peuvent amener à interrompre le traitement, souligne Véronique Leblond. Toutefois, ils représentent un progrès thérapeutique majeur pour ces patients, conclut-elle. Les recherches actuelles visent notamment à évaluer l'intérêt de ces médicaments en première intention, l'objectif étant d'éviter la rechute.*

L'équipe Treon a publié récemment les résultats d'un essai clinique de phase II, de durée limitée, ayant porté sur 63 patients MW. Le taux de réponse au moins partielle (réduction de 50-90% du pic IgM monoclonal) ou mieux, a été de 73%.

Une enquête a été menée sur la liste américaine et Facebook, par 2 patients MW américains. Bien que n'ayant pas la rigueur d'une étude clinique, elle donne une indication de l'efficacité sur la durée qui me paraît être de nature à rassurer un peu ceux qui, malheureusement, ont besoin d'un traitement, après rechute d'un autre traitement :

Sur 160 réponses (dont 60 participants à l'essai clinique de 2009-2010) : 25% ont été amenés à réduire le dosage pour gérer les effets secondaires et 15% ont dû arrêter.

(Pas de précisions données sur les causes de l'arrêt, probablement toutes causes confondues, y compris les cas de résistances au traitement. On peut penser que les pathologies concomitantes et l'âge jouent un rôle dans la survenue des effets secondaires et leur gravité. *Extrait de notice Vidal : Sujets âgés : Sur les 357 patients traités par Imbruvica, 60 % étaient âgés de plus de 65 ans. Pneumonie, anémie, sensation de vertige, fibrillation auriculaire, infection des voies urinaires et constipation sont survenus plus fréquemment chez les patients âgés traités par Imbruvica.*)

Sans oublier les contre-indications et les échecs, ces résultats se comparent favorablement, me semble-t-il, avec les autres traitements pour un grand nombre (en gros, 85 % dans l'enquête officielle ci-dessus), avec moins d'effets secondaires sévères, en général. (Prendre connaissance, toutefois, de ce qui est dit des effets indésirables dans les 2 documents dont les liens sont donnés en tête de ce texte).

L'horizon s'éclaircit pour les malades MW, d'autant que la recherche continue dans ce domaine et que l'on peut espérer bénéficier de la recherche faite pour la LLC, comme cela a été le cas pour Ibrutinib.

Il y a en effet, une seconde génération d'inhibiteurs\* de BTK déjà présentés en 2013 dans les conférences et en essai clinique depuis cette époque. Les mêmes équipes de Boston, les docteurs Furmann, Byrd, O'Brien, qui ont été les premiers à inclure des malades Waldenström dans l'essai clinique pour LLC de PCI 32765, viennent de publier des résultats encore meilleurs sur un inhibiteur de deuxième génération de BTK, mieux ciblé, avec encore moins d'effets secondaires qu'Ibrutinib. En particulier, il n'y a pas eu de cas de fibrillation auriculaire ou d'hémorragies. Il s'agit d'Acalabrutinib (ACP-196).

Il est probable qu'il se confirmera qu'il donne moins d'effets secondaires qu'Ibrutinib pour les malades MW aussi, puisque l'atténuation des effets secondaires est due au fait qu'il est mieux ciblé. Il est également probable qu'il donne aussi de bons résultats pour la MW, mais là, les mutations en cause dans les 2 pathologies étant différentes, il faut attendre les résultats des essais cliniques en cours sur la MW pour avoir confirmation.

Et enfin, une publication très récente de l'équipe Treon, dont je me contente de donner les points clés et la conclusion, peut laisser espérer une nouvelle avancée dans les traitements :

*Points clés : La transcription et l'activation de HCK\* est déclenchée par MYD88 muté et est un déterminant important de la signalisation pro-survie des cellules cancéreuses MW  
HCK est également une cible d'Ibrutinib, et l'inhibition de son activité kinase déclenche l'apoptose dans les cellules mutées MYD88.*

*Leur conclusion ; HCK représente une nouvelle cible pour des développements thérapeutiques dans les pathologies dans lesquelles la mutation MYD88L265P joue un rôle de déclencheur* (cas de la maladie de Waldenström, en particulier).

**NB.** Ibrutinib / Imbruvica peut être proposé aux malades Waldenström dans le cadre d'une autorisation spéciale, dite ATU de cohorte (Autorisation Temporaire d'Utilisation), en deuxième intention, après un fin de rémission d'une chimiothérapie antérieure, donc.

La prescription d'un médicament et ses conditions de prises en charge pour remboursement sont définies au niveau européen et/ou national par plusieurs instances et commissions d'experts. En particulier sont estimés un niveau de Service Médical Rendu (SMR), critère absolu, et une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), critère relatif qui mesure le progrès thérapeutique ou la valeur ajoutée du médicament et qui prend en compte aussi des critères économiques. (Ibrutinib a un prix de vente accepté de 6000 € par mois à la dose prescrite pour la MW!)

Pour ce qui est de la LLC, si la Commission Technique de la HAS a estimé, en juin 2015, qu'Ibrutinib était *un progrès thérapeutique dans la leucémie lymphoïde chronique en deuxième ligne et plus, .... avec un SMR important*, elle a estimé, par ailleurs, que l'ASMR par rapport aux traitements existants était modérée.

Je n'ai pas trouvé, par une recherche limitée sur internet, d'indications semblables de SMR et ASMR pour la MW, non encore définis, peut-être, à ce jour, mais il est probable que ces avis seront peu ou prou les mêmes pour la MW, qui partage avec la LLC la plupart des traitements.

Pour la MW, extrait d'une information parue en juin 2015 sur le site de l'ASNM :

*Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) s'est réuni du 18 au 21 mai 2015 à Londres. Il a rendu 8 avis favorables pour de nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) et 6 pour des extensions d'indication.....Le CHMP a recommandé une extension d'indication pour : ....Imbruvica (Ibrutinib) dans la macroglobulinémie de Waldenström chez les patients adultes. Imbruvica a également obtenu une désignation de médicament orphelin pour cette situation en 2014.*

Quoiqu'il en soit, seul, votre hématologue qui connaît bien votre dossier médical peut juger de l'opportunité, en deuxième intention, d'un traitement Ibrutinib plutôt qu'un autre et justifier sa prise en charge.

Liens pour définitions et distinguo entre SMR et ASMR :

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr)

et pour avis de HAS juin 2015,

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2049868/en/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2049868/en/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk)

---

Pour ceux qui veulent aller un peu plus loin et se familiariser avec les mots savants qu'on peut rencontrer dans les documents sur MW

## NOTE COMPLEMENTAIRE : IBRUTINIB, THERAPIE CIBLEE.

Les médicaments les plus récents contre le cancer, donnés en 2<sup>ème</sup> intention, attaquent les tumeurs de façon plus spécifique que les chimiothérapies classiques, d'où le nom de '*thérapies ciblées*'.

Les chimiothérapies classiques sont particulièrement efficaces sur les cellules à développement rapide, ce qui caractérise un grand nombre de cellules cancéreuses. Mais, elles agissent aussi, plus ou moins, sur toutes les autres cellules en donnant des effets secondaires plus ou moins graves. (Par exemple, l'effet secondaire relativement mineur de la chute des cheveux est dû au fait que leurs cellules se renouvellent rapidement).

Une thérapie ciblée est un médicament "sélectif" qui s'attaque aux cellules cancéreuses en repérant chez elles une cible précise (récepteur, gène ou protéine) et en épargnant au maximum les cellules saines. Les cellules cancéreuses de la MW dérivent d'un lymphocyte B devenu cancéreux après accumulation de plusieurs mutations. Ibrutinib a cherché à cibler les lymphocytes B, en priorité.

Ces médicaments sélectifs se répartissent en deux familles principales, les anticorps monoclonaux qui se reconnaissent à la terminaison en *-mab* du nom de la molécule, et les inhibiteurs de tyrosine kinase, qui regroupent les molécules portant le suffixe *-tinib*. Leur mode d'action est différent, mais revient à bloquer les facteurs de croissance propres à chaque tumeur. Malgré leur action ciblée, ces médicaments ne sont pas sans effets secondaires lourds, car les récepteurs visés par la molécule peuvent être présents dans d'autres organes.

Quelques mots d'explication simpliste et approximative du néophyte que je suis de ce que j'ai compris des difficultés à trouver un médicament sans effets secondaires :

Les cellules sont des usines à fabriquer des protéines intervenant dans diverses voies métaboliques de l'organisme. Elles portent à leur surface de nombreux récepteurs. Quand ces récepteurs reçoivent le signal adéquat, ils activent, à l'intérieur de la cellule, une série de réactions que l'on appelle *voie de signalisation*. La dernière réaction de cette chaîne va activer le noyau, qui, lui, va ouvrir son livre de recettes de protéines, *l'ADN et ses 20000 gènes* et organiser la réponse adéquate au signal reçu.

Les lymphocytes B participent au système immunitaire de défense de l'organisme. Ils portent sur leur membrane extérieure, entre autres, deux récepteurs, le récepteur principal des cellules B (BCR) et un récepteur auxiliaire (dit TLR, Toll Like Récepteur) qui, une fois activés par des antigènes, activent 2 voies de signalisation parallèles conduisant à activer le noyau de

la cellule qui va choisir dans le livre de recettes ADN, les actions et les protéines à mettre en œuvre.

MYD88 est une protéine de la voie de signalisation auxiliaire TLR.

BTK, la cible d'Ibrutinib, est une protéine de la voie de signalisation du récepteur principal BCR, un anticorps de surface qui reconnaît spécifiquement les antigènes.

Quand le lymphocyte est sain, l'activation de cette voie conduit à une multiplication des lymphocytes et une différenciation en plasmocytes, les usines à fabriquer les anticorps circulants dans le sang.

BTK est une kinase, la Bruton Tyrosine Kinase. Les *kinases* (BTK, mais aussi HCK) sont des protéines qui reçoivent un « signal » et qui activent ou désactivent des protéines ayant besoin d'être régulées. Il est donc nécessaire de réguler l'activité des kinases pour ne pas qu'elles activent ou désactivent continuellement des protéines qui ne doivent pas l'être.

Dans la MW, c'est la *protéine mutée MYD88L265P* qui, en activant anormalement BTK, est une des causes à l'origine de la prolifération cellulaire anormale des *lymphoplasmocytes* de la MW. Ibrutinib, en inhibant BTK, freine, ainsi, la prolifération des cellules cancéreuses de la MW, mais aussi un peu, plus ou moins, selon le dosage, les lymphocytes B sains, indispensables ceux-là. Ibrutinib est une thérapie ciblée des lymphocytes B, une avancée par rapport aux chimiothérapies, mais il n'est pas totalement ciblé aux seules cellules cancéreuses.

Il s'est avéré, de plus, qu'Ibrutinib ne cible pas que BTK, mais qu'il va aussi se loger ailleurs dans d'autres protéines et en perturber les fonctions. La plupart des effets secondaires d'Ibrutinib, en particulier ceux de grade 3 dont j'ai parlés, sont dus au fait qu'il n'est pas assez ciblé sur BTK seulement.

En effet, les molécules biologiques qui interviennent dans la physiologie humaine sont souvent des grosses protéines complexes qui s'enroulent et s'enchevêtrent comme des pelotes de laine. Elles interagissent entre elles en s'emboîtant comme le font les pièces d'un puzzle. Pour inhiber une molécule, il faut empêcher cet emboîtement en glissant dans un creux de cette pièce de puzzle qu'on veut inhiber (BTK ou HCK par exemple), une petite molécule, le grain de sable, qui va empêcher tout autre emboîtement avec la molécule dont c'est normalement le point d'ancrage.

Les effets secondaires tiennent au fait que la petite molécule qu'on a synthétisée pour inhiber cette grosse molécule, va peut-être, aussi, pouvoir aller se loger dans le creux d'une autre pelote de laine qui joue un rôle dans une tout autre fonction quelque part ailleurs dans le corps et en perturber la fonction .

Tout le but de cette recherche consiste à trouver un autre petit grain de sable qui va aller se loger ailleurs dans le site d'activation de la cible, la BTK, sans aller se mettre dans les nombreuses autres pelotes de laine de la physiologie humaine qui se comptent par milliers.

Ibrutinib a pour cible la pelote de laine BTK, qu'il inhibe en se logant dans un coin du creux du puzzle BTK. Il y a de très nombreuses autres kinases qui interviennent dans de nombreuses autres réactions biologiques dans l'organisme. Dans le cas d'Ibrutinib, plusieurs

équipes de chercheurs ont successivement identifié la plupart des autres pelotes de laine Kinases qui ont le même site d'ancrage que celui dans lequel on a choisi de loger le grain de sable Ibrutinib. En se logeant sur ce site d'accrochage commun à BTK et à ces autres pelotes de laine, Ibrutinib en perturbe le fonctionnement normal.

Extrait à ce sujet d'une publication sur le sujet :

« *En plus de l'inhibition de BTK, Ibrutinib peut aussi inhiber d'autres kinases avec des résidus cystéine similaires au niveau de leurs sites actifs, tels que ITK, EGFR, TEC, BLK, HER4, BMX ...etc, etc ..... entre autres [Herrera et Jacobsen, 2014; Woyach et al. 2014], ce qui peut conduire à des effets secondaires hors-cible.* »

ITK, EGFR, TEC.....etc, etc... sont des protéines qui interviennent dans diverses voies métaboliques qu'elles perturbent en donnant des effets secondaires indésirables.

Par exemple, pour TEC, dans la même publication, il est dit, plus loin, ce qui suit et qui explique les effets secondaires hémorragiques d'Ibrutinib :

*On a montré, in vitro, qu'Ibrutinib inhibe la TEC-kinase conduisant à une inhibition de la fonction plaquettaire induite par GP1b et GPVI-, réduisant sensiblement l'action du facteur Von Willebrand dans l'hémostase primaire et conduisant aux effets hémorragiques constatés dans les essais cliniques.*

Ou encore : extrait d'un exposé du Pr Véronique Leblond (ASH 2014)

*La séance éducationnelle a également été consacrée aux traitements ciblant les intermédiaires de signalisation du BCR (SYK, BTK, PI3K, etc.) dans la LLC, avec une revue des principales molécules disponibles, les résultats cliniques et leurs effets secondaires. Cependant, de nombreuses questions restent posées avec ces nouveaux traitements : absence de maladie résiduelle indétectable avec ce type de molécule dans la LLC, impact sur le système immunitaire avec un effet "off target" sur les NK ou les lymphocytes T, mécanismes de résistance, les meilleures combinaisons, etc. Une nouvelle ère sans chimiothérapie est-elle née ? La question ne trouvera de réponse que dans les essais thérapeutiques prospectifs.*

Concernant la LLC, réponse récente (24 mars 2016) à cette question par J.Byrd, après un essai clinique LLC très satisfaisant d'Alacabrutinib, (résultat de toute cette recherche d'un meilleur point d'ancrage sur BTK, un site qui ne soit pas présent dans trop d'autres pelotes de laine) :

*Sauf dans un sous-ensemble de malades LLC où nous pouvons guérir leur maladie avec RFC, je ne pense pas que nous allons beaucoup utiliser la chimiothérapie à l'avenir*

Alacabrutinib est une nouvelle avancée dans la recherche d'une thérapie ciblée de la MW.

Mais, il me semble qu'une possibilité de traitement encore plus ciblée n'est pas encore exploitée. La MW a cette particularité rare dans les autres cancers, qu'une des mutations qui



contribuent à la cancérogenèse est présente chez quasiment tous les malades MW, la mutation L265P de MYD88. C'est le cas aussi de la leucémie myéloïde chronique, la LMC, qui a une mutation commune présente à 95% chez les malades LMC. Cette particularité a été exploitée pour conduire à l'Imatinib (un autre inhibiteur de tyrosine kinase), le Glivec, un traitement qui est une grande avancée dans le traitement de cette hémopathie maligne.

Dans le cas de la MW, il me semble qu'une cible encore plus ciblée que les inhibiteurs de BTK de 2<sup>ème</sup> génération tels qu'Acalabrutinib, serait cette protéine mutée MYD88L265P, générée par la mutation L265P du gène MYD88. On ne ciblerait que les cellules du clone malin MW sans perturber le fonctionnement normal de la voie de signalisation du BCR, comme le font inévitablement plus ou moins, les inhibiteurs de BTK.

La recherche du grain de sable et du bon site d'accrochage dans cette protéine mutée est sûrement très complexe et il est possible qu'il y ait une difficulté que le néophyte que je suis ignore et saute à pieds joints. Il est, en tous cas, probable qu'elle est considérée comme non rentable et trop aléatoire par les grands laboratoires pharmaceutiques qui, visant des traitements à très grand potentiel de patients, préfèrent acheter très cher les startups qui ont réussi dans cette recherche à faible nombre de patients potentiels. Cela a été le cas d'Ibrutinib racheté par Janssen pour une ou deux dizaines de milliards de dollars à Pharmacyclics, le laboratoire ayant mis au point ce médicament et piloté les essais cliniques.

A quand une startup se lançant dans l'aventure d'une recherche du petit grain de sable ciblant MYD88L265P ?

Mario Ferrari  
Juin 2016