

Le premier comprimé connecté autorisé aux Etats-Unis

PHARMACIE - Abilify MyCite, médicament indiqué dans le traitement de troubles psychiatriques, intègre un capteur qui signale quand il a été ingéré par le patient. Son efficacité reste à évaluer, et l'utilisation d'un tel « mouchard » soulève des questions éthiques

Le premier médicament à prise orale dont les comprimés intègrent une puce qui signale qu'ils ont bien été pris s'est vu accorder aux Etats-Unis une autorisation de mise sur le marché (AMM), a annoncé lundi 13 novembre l'agence américaine chargée du médicament, la Food and Drug Administration (FDA). Ayant pour principe actif l'aripiprazole, ce produit commercialisé par le laboratoire japonais Otsuka a pour indications reconnues le traitement de la schizophrénie, celui des épisodes aigus associés aux troubles bipolaires, et le complément du traitement de la dépression chez l'adulte. Cette technologie innovante soulève des questions éthiques sur le contrôle des données recueillies.

Les patients qui consentiraient à la prescription de cet antipsychotique connecté suivront leur traitement à la trace par un procédé astucieux. Chaque comprimé contient un capteur composé de cuivre, de magnésium et de silicium qui sera éliminé par voie digestive. Une fois au contact des sucs gastriques, la puce subit une réaction d'oxydo-réduction. Elle fonctionne comme une batterie : elle émet un signal capté par un patch collé sur les côtes du patient. Le patch transmet par Bluetooth les informations recueillies à une application sur le smartphone du patient. Ce dernier décide qui, parmi son médecin et ses proches, a accès à ces informations. Celles-ci seront stockées sur un serveur sécurisé.

« Être capable de tracer l'ingestion de médicaments prescrits pour des maladies mentales peut être utile chez certains patients », a commenté le docteur Mitchell Mathis, directeur de la division des produits psychiatriques au Centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments de la FDA, dans le communiqué de l'agence. La FDA soutient le développement et l'utilisation d'une nouvelle technologie dans les médicaments sur ordonnance et s'engage à travailler avec les entreprises pour comprendre comment la technologie pourrait bénéficier aux patients et aux prescripteurs. »

Efficacité à démontrer

L'agence fédérale américaine a toutefois souligné que « la capacité du produit à améliorer la manière dont les patients se conforment à leur schéma thérapeutique n'a pas été démontrée ». Elle met également en garde sur « une utilisation en temps réel ou en situation d'urgence du traçage de l'ingestion du produit, car la détection peut être retardée ou ne pas avoir lieu ».

Pour son nouveau produit, Otsuka a fait du neuf avec du vieux. Il avait obtenu en 2002 l'AMM américaine dans l'indication de schizophrénie pour l'aripiprazole qu'il avait commercialisé sous le nom d'Abilify. Les ventes florissantes de 2011 à 2013 s'élevaient à 5 à 6 millions de dollars par an aux Etats-Unis avant de décroître de plus en plus rapidement jusqu'en 2015, année où le brevet d'Otsuka a expiré. De nombreuses formes génériques sont alors apparues sur le marché, à un prix nettement inférieur.

Le laboratoire Otsuka avait pris les devants avec Abilify Maintena, une forme injectable en

intramusculaire une fois par mois, autorisée aux Etats-Unis en 2013, et l'année suivante par l'Agence européenne du médicament. En parallèle, l'industriel japonais a travaillé pendant plusieurs années avec la firme de la Silicon Valley Proteus Digital Health afin de mettre au point son comprimé connecté, Abilify MyCite.

En 2015, le laboratoire a sollicité une autorisation de la FDA pour cette nouvelle forme de comprimé. L'agence a demandé au laboratoire des tests supplémentaires pour évaluer l'efficacité, la sécurité et le caractère pratique de ce produit d'un type particulier. La nouvelle demande d'AMM a été présentée et acceptée en 2017.

« C'est un système à la fois simple et sophistiqué », réagit le professeur François Chast, chef du service de pharmacologie clinique à l'hôpital Necker (AP-HP, Paris). Conceptuellement, c'est génial. Le traitement médicamenteux de toutes les pathologies chroniques est problématique, et nous savons que l'observance n'est que de l'ordre de 50 %, surtout pour celles qui ne s'accompagnent pas de symptômes inquiétants. Disposer d'un outil impartial de suivi est donc positif. En revanche, il suscite beaucoup de questions éthiques sur la relation patient-médecin-médicament. »

Chercheur à la fondation FondaMental (Créteil), le psychiatre Guillaume Fond observe qu'il « faut anticiper les réactions des patients ». « Cette nouvelle présentation peut résoudre les situations où le patient refuse les injections. Je suis néanmoins sceptique sur son intérêt car il faudra montrer que le comprimé connecté sera aussi efficace pour un bon suivi du traitement, que des patients le préfèrent à d'autres présentations et que son coût encore inconnu ne sera pas prohibitif », ajoute-t-il. Pour démontrer l'intérêt thérapeutique d'Abilify MyCite, le professeur Chast estime nécessaire une étude qui le comparerait à un suivi du traitement par des marqueurs cliniques et biologiques.

Accès aux données

Directeur médical du réseau santé mentale du Jura bernois-Bienne-Seeland (Suisse), le psychiatre français Yann Hodé n'est « pas convaincu de l'intérêt » du nouveau médicament antipsychotique. « La forme injectable à libération prolongée a l'avantage de la certitude de la prise puisque c'est le médecin qui injecte, de la stabilité pharmacologique et, en cas d'interruption du traitement, d'entraîner un arrêt plus doux qu'avec la forme orale », estime le docteur Yann Hodé.

Sur le plan éthique, la sécurité et l'accès aux données ainsi collectées, les avis divergent. L'industriel et son partenaire, Proteus, insistent sur le fait que le patient décide à qui il donne accès à ses données et qu'il peut retirer cette autorisation à tout moment. Le docteur Fond estime qu'il n'y a ni plus ni moins de problèmes qu'avec la forme injectable qui requiert également le consentement du patient. De son côté, le docteur Hodé s'inquiète « du risque de voir des assureurs menacer de remettre en question leurs remboursements si le patient ne prouve pas qu'il a pris systématiquement son traitement ».

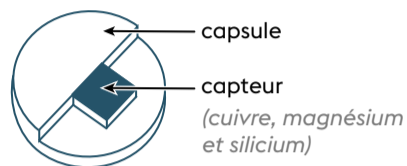
Otsuka attend de voir la réaction d'assureurs privés avant de décider s'il déploie à grande échelle Abilify MyCite aux Etats-Unis. Différents projets utilisent des capteurs ingérables. En 2010, le laboratoire Novartis avait annoncé des projets utilisant la technologie de capteur développée par Proteus, mais n'a pas encore proposé de médicament l'intégrant. Le *Wall Street Journal* évoque ainsi les tests d'un dispositif ingérable enregistrant la fréquence à laquelle une personne mange, mis au point par les chercheurs de l'université Harvard et du MIT. ■

PAUL BENKIMOUN

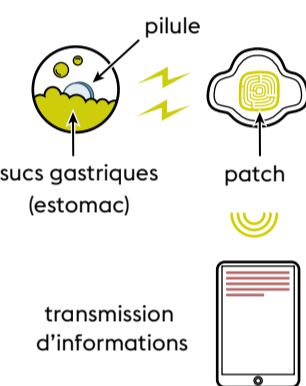
PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT DE LA PILULE « NUMÉRIQUE »

1 LE PATIENT AVALE SON MÉDICAMENT CONTENANT LE CAPTEUR

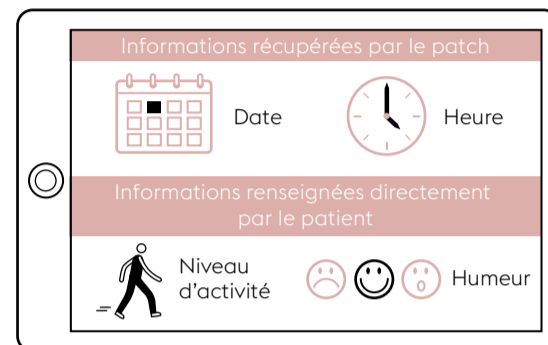
Des capteurs microscopiques sont intégrés dans les pilules antipsychotiques des patients schizophrènes, bipolaires ou présentant une manie aiguë.



2 LA DISSOLUTION DE LA PILULE DANS L'ESTOMAC DÉCLENCHE UN SIGNAL QUI VA ÊTRE CAPTÉ PAR LE PATCH



3 LE PATCH RÉCUPÈRE CERTAINES INFORMATIONS QUI SERONT ENVOYÉES À L'APPLICATION



Selon le choix du patient, les informations récupérées seront envoyées à son médecin et/ou à son entourage.



Toutes ces informations seront gardées dans une base de données sécurisée qui servira à améliorer la prise en charge des patients.

SOURCES : OTSUKA ; PROTEUS.

INFOGRAPHIE : AUDREY LAGADEC

Une fontaine de photons miraculeuse

PHYSIQUE - Dans l'Essonne, une source quasi unique au monde de grains de lumière permet d'alimenter les calculateurs quantiques

A Marcoussis (Essonne), depuis quelques mois, un drôle de manège se déroule. Au milieu des champs, dans les locaux du C2N, le Centre de nanosciences et de nanotechnologies (CNRS - université Paris-Saclay - université Paris-Sud), des chercheurs du monde entier viennent s'abreuver à une source quasi unique au monde. « On pousse un bouton et ça jaillit ! », témoigne l'un d'eux, venu de l'université hébraïque de Jérusalem. Avec d'autres sources, on appuie et on ne sait pas exactement ce qui va sortir. « C'est vraiment sympa de jouer avec », ajoute un confrère de l'université La Sapienza à Rome.

Quel trésor jaillit donc de cette mystérieuse fontaine ? Tout simplement de la lumière infrarouge. Mais pas n'importe laquelle. Les grains de lumière, ou photons, sortent de cette source, à la demande, un par un, tous identi-

ques, et à raison de près de dix millions par seconde. Ils filent ensuite dans une fibre optique pour nourrir des expériences.

Cette fontaine de photons uniques est le fruit de près de vingt ans de travaux. Depuis juin, elle est commercialisée par Quandela, une entreprise issue du C2N et fondée par Pascale Senellart, Valerian Giesz et Niccolo Somaschi. « Les demandes de devis affluent. C'est un peu la fête », témoigne Pascale Senellart.

Ce genre de lampe ne sert évidemment pas à l'éclairage. Elle intéresse en revanche les laboratoires d'ingénierie quantique, pour tester et développer des protocoles de communication plus sûrs, réaliser des calculs plus efficacement qu'un ordinateur classique, effectuer des mesures de haute précision, ou tout simplement « s'amuser » avec ces photons. A condition d'être très exigeant sur

leurs qualités. Les futurs « clients » veulent être sûrs qu'à chaque pression sur le bouton un seul photon sorte, et pas deux ni trois ou zéro, comme on peut l'obtenir en atténuant fortement la lumière d'un laser. Ils veulent aussi la garantie que tous les photons soient parfaitement indiscernables (même longueur d'onde, polarisation...).

Patiemment, c'est ce que Pascale Senellart a obtenu, ainsi qu'une poignée d'autres laboratoires dans le monde. La recette est en principe simple : enfermer un « atome » au milieu d'une cavité réfléchissante. En éclairant l'atome, il s'excite et, en revenant au repos, émet un photon. La cavité sert à augmenter la chance de le récupérer. C'est dans les anciens laboratoires de France Télécom qu'entre 1997 et 2001 les premières sources ont été obtenues. L'atome est en fait une microscopique structure en ma-

tériau semi-conducteur de quelques nanomètres de large, posée au milieu d'un pilier cylindrique constitué d'une trentaine de miroirs empilés au-dessus et au-dessous de la boîte. Le tout mesure dix micromètres de haut pour trois de large et est plongé dans de l'hélium très froid, vers -260 °C.

Industrialiser le procédé

En 2008, l'équipe a réussi à « industrialiser » le procédé de fabrication et obtenu jusqu'à 80 % d'efficacité dans l'extraction des précieux photons (une LED standard a une efficacité d'une dizaine de pour-cent pour extraire les photons de la matière). Puis, en 2016, les chercheurs ont obtenu des émissions lumineuses identiques à plus de 99 %. « C'était magnifique ! Lorsque nous avons présenté ces résultats en conférence, tout le monde a pris les diapos en photo », se souvient Pascale Senellart.

« Nous avons plusieurs fois réléchi à une commercialisation de nos sources de photons uniques et renoncé par manque de visibilité. Bravo à eux de prendre ce risque », salue Jean-Michel Gérard, directeur de recherche au CEA et artisan des premières sources à France Télécom. Il visait à l'époque le marché des communications quantiques chiffrées, qui étaient limitées en distance et débit par la qualité des sources de photons. Mais un protocole a été inventé, capable de fonctionner avec ces faiblesses et ne nécessitant pas de nouvelles sources pourtant meilleures.

« Quandela n'est pas sur ce marché. Elle propose une technologie-clé, c'est-à-dire sans laquelle les expériences dont on rêve sont infaisables », décrit Jean-Michel Gérard. La course, sur ce créneau assez fondamental, est en effet lancée. En février 2016, Pascale Senellart, avec

des collègues australiens cette fois, annonçait une première « application », publiée en 2017 dans *Physical Review Letters* : une méthode de calcul quantique utilisant trois photons identiques, jusqu'à cent fois plus rapide qu'avec des sources de photons précédentes.

Et, moins d'un an plus tard, une équipe concurrente germano-chinoise a fait la même expérience avec sa propre source, et cette fois cinq photons. « Pour que cette méthode de calcul quantique avec photons uniques soit plus efficace qu'avec un ordinateur classique, à l'époque il suffisait de moins de dix photons. Le problème est que, depuis, des algorithmes classiques plus efficaces ont été trouvés, et maintenant il nous faudra plus de vingt photons pour les battre », explique Pascale Senellart, sûre que ce jeu avec les photons en vaut vraiment la chandelle. ■

DAVID LAROUSSE