



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

VEILLE SCIENTIFIQUE

LETTRE n° 45

éditée sous l'égide de la *Commission Prospective Scientifique et Programmation*

Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique, ainsi que dans le domaine de l'environnement – santé. Elle cherche également à mettre en relief les start-ups ou « Biotechs » impliquées dans ces mêmes domaines.

Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.

SOMMAIRE

Mise au point

1. Les particules dans les solutions et émulsions injectables, quels risques pour le patient ?

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Un test diagnostique rapide de la résistance à la colistine (P)
3. Nicotine et schizophrénie : une nouvelle cible thérapeutique ? (F)
4. La polykystose rénale : une nouvelle indication thérapeutique pour le tolvaptan (C)
5. Infertilité et maladies psychiatriques : la physiologie de la gonadolibérine (GnRH) « revisitée » (F)
6. Des embryons chimères humain — porc (F)
7. Pathologies psychiatriques et recherche collaborative « précompétitive » (P)

Santé & Environnement

8. L'exposition combinée *in utero* et pendant l'adolescence au tabac prédispose aux maladies respiratoires chroniques (F)

« Biotechs » dans le domaine de la santé

ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS (AAA)

Mise au point

1. Les particules dans les solutions et émulsions injectables, quels risques pour le patient ?

La présence de particules solides dans les préparations parentérales est réglementée par toutes les Pharmacopées pour les solutions injectables, en particulier par la Pharmacopée européenne. Il faut distinguer les particules « visibles » des particules « non visibles ». Dans le premier cas, « les solutions, examinées dans des conditions appropriées de visibilité sont limpides et pratiquement exemptes de particules », ce qui signifie en pratique qu'aucune particule de diamètre supérieure à 50 µm ne doit pouvoir être décelée. Les contrôles sont faciles à l'œil nu ou avec des loupes adaptées. Dans le deuxième cas, des techniques d'observation plus précises sont nécessaires : microscopie ou granulométrie laser. Les limites acceptables en particules de 10 et 25 µm varient selon les récipients et les méthodes. Il n'y a pas de normes pour les particules solides dans les émulsions en raison des difficultés de détection.

La limitation des risques de contamination particulaire passe, d'une part, par une bonne maîtrise des formulations de mélanges susceptibles d'induire des précipitations, tels que les électrolytes et les oligoéléments et, d'autre part, par l'utilisation de contenants générant peu de particules à l'ouverture.

La probabilité de contaminations particulières lors de la préparation industrielle de solutions et d'émulsions est extrêmement faible. Les particules peuvent être générées principalement par l'ouverture des ampoules (particules extrinsèques) ou par des réactions d'insolubilisation de substances dans les solutions ou les émulsions (particules intrinsèques). Elles sont potentiellement toxiques, mais les risques encourus sont extrêmement limités. Ils dépendent, pour les médicaments injectables, des faibles quantités de particules inertes (débris de verre ou fragments de bouchon) issues de la voie d'administration et des quantités administrées. En cas d'injections sous-cutanées, des réactions — du type irritation ou de petits granulomes — peuvent être observées. Pour la voie intramusculaire, de très rares réactions ont été observées. En cas d'administrations dans un espace réduit, peu irrigué, comme les injections intrathécales ou intraoculaires, il peut y avoir plus de risques d'inflammation dus à des particules qui, en outre, pourraient être sources d'infections. Un filtre placé en amont du système d'injection permet de limiter considérablement les risques. Pour les injections intraveineuses, des phlébites peuvent apparaître, dues à l'obstruction des petits vaisseaux par des particules de diamètre supérieur à leur lumière (le diamètre des capillaires les plus petits est d'environ 7 µm chez l'adulte), mais les plus petites particules sont phagocytées et l'impact clinique est très réduit. Elles peuvent être vraiment dangereuses en cas de perfusions de grands volumes au long cours, ce qui est une situation commune en nutrition parentérale. Dans ce cas, l'utilisation d'un filtre en ligne est nécessaire.

La limitation des risques de contamination particulaire passe, d'une part, par une bonne maîtrise des formulations de mélanges susceptibles d'induire des précipitations, tels que les électrolytes et les oligoéléments et, d'autre part, par l'utilisation de contenants générant peu de particules à l'ouverture.

Source : Bukofer S, Ayres J, Chavez A, Devera M, Miller J, Ross D, *et al.* Industry perspective on the medical risk of visible particles in injectable drug products. *PDA J Pharm Sci Technol* 2015; **69**: 123–39.

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Un test diagnostique rapide de la résistance à la colistine

Les entérobactéries productrices de carbapénèmases sont actuellement parmi les bactéries les plus multirésistantes aux antibiotiques et en pleine expansion dans notre pays. Jusqu'à présent, ces bactéries restaient généralement sensibles aux polymyxines (colistine, polymyxine B), car ces antibiotiques sont habituellement utilisés pour traiter les animaux. Or, du fait d'un emploi croissant en médecine humaine, notamment de la colistine, on enregistre de plus en plus de résistances à cet antibiotique, d'où le besoin de pouvoir disposer d'un test diagnostique rapide de la

résistance à cet antibiotique. Actuellement, il faut au moins 24 heures pour obtenir ce renseignement avec des tests peu sensibles et peu spécifiques.

C'est ce que viennent de proposer un groupe de chercheurs de l'Université Paris 13 (Inserm U 1137) et de l'Université de Fribourg (Suisse) en mettant au point un test basé sur la croissance rapide d'une culture bactérienne sur un milieu approprié et en présence de colistine. Si la souche est résistante à l'antibiotique, et ceci quel que soit son mécanisme de résistance (chromosomique ou plasmidique), la croissance des bactéries va entraîner une métabolisation du glucose qui sera mise en évidence par un changement de couleur d'un indicateur de pH. Ce test sera très prochainement commercialisé (*Rapid Polymyxin NP test*).

Source : Nordmann P, Jayol A, Poirel L. Rapid detection of polymyxin resistance in *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2016; **22**: 1038–43. doi: [org/10.3201/eid2206.151840](https://doi.org/10.3201/eid2206.151840)

3. Nicotine et schizophrénie : une nouvelle cible thérapeutique ?

On savait que le cortex préfrontal était le siège de processus cognitifs complexes impliqués dans nombre de maladies neuropsychiatriques, dont la schizophrénie, et que l'activité neuronale de cette zone du cerveau était sous l'influence de récepteurs nicotiques activés par l'acétylcholine. Or, les médecins constatent que les patients schizophrènes ont souvent recours au tabagisme comme automédication pour compenser les déficits dus à leur maladie ou pour soulager les effets secondaires de leur traitement (léthargie, perte de motivation, etc.).

Sur la base de ces données, des chercheurs de l'Institut Pasteur (J.-P. Changeux), du CNRS et de l'Inserm ont créé un modèle de souris reproduisant les déficits cérébraux préfrontaux caractéristiques de la schizophrénie en introduisant le gène humain *CHRNA5*, gène qui code la sous-unité α_5 du récepteur nicotinique de l'acétylcholine. Utilisant une imagerie biphotonique du calcium, ils ont pu constater que les souris portant la mutation *CHRNA5* avaient une activité nettement diminuée des cellules du cortex préfrontal et qu'en leur administrant de la nicotine, ces cellules reprenaient une activité normale. La signalisation reliant les récepteurs α_5 nicotiques au cortex préfrontal implique des interneurons inhibiteurs sensibles au polypeptide intestinal vasoactif (VIP, pour *vasoactive intestinal polypeptide*) et à la somatostatine.

Ces résultats publiés dans *Nature Medicine* laissent à penser que l'administration de nicotine pourrait être une stratégie thérapeutique de cette « hypofrontalité » chez les schizophrènes, à condition — bien sûr — de pouvoir disposer d'un nouvel agoniste nicotinique sélectif de ces récepteurs nicotiques α_5 de l'acétylcholine, agoniste dépourvu des effets secondaires nocifs de la nicotine, comme la dépendance, le vieillissement cellulaire accéléré, les effets cardiovasculaires indésirables, etc. Tout un programme !

Source : Koukouli F, Rooy M, Tziotis D, Sailor KA, O'Neill HC, Levenga J, *et al*. Nicotine reverses hypofrontality in animal models of addiction and schizophrenia. *Nat Med* 2017, Jan 23, doi: [10.1038/nm.4274](https://doi.org/10.1038/nm.4274)

4. La polykystose rénale : une nouvelle indication thérapeutique pour le tolvaptan

Le tolvaptan (*cf.* <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Tolvaptan>) est un antagoniste sélectif des récepteurs de type 2 de l'arginine vasopressine (AVP2), récepteurs surtout localisés au niveau du segment distal du néphron et fonctionnellement impliqués dans la régulation de l'homéostasie urinaire. Jusqu'à présent, l'indication principale de ces molécules — car le tolvaptan n'est pas le seul représentant de cette classe pharmacologique déjà assez ancienne — était le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque hyponatrémique (1). Après l'essai de phase III « TEMPO 3 :4 » (2), le tolvaptan a été reconnu, l'an passé, comme le premier médicament indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD).

La PKRAD est la plus fréquente des maladies héréditaires monogéniques du rein (10 % des malades sous rein artificiel). Elle se caractérise par l'apparition lente et progressive de kystes, surtout localisés au niveau des reins, mais aussi souvent du foie. Les localisations pancréatiques et vasculaires sont moins fréquentes, mais la rupture d'un anévrisme des artères cérébrales est une complication très grave de cette maladie. Cliniquement, la PKRAD s'exprime de façon variable parmi les membres d'une même fratrie, mais la fréquence des anévrismes peut atteindre 25 % des membres d'une même famille. Jusqu'à présent, le traitement des malades reposait sur la seule prévention de l'hypertension artérielle par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II ou par des antagonistes des récepteurs de ce polypeptide, vecteur d'hypertension et de fibrose artérielles. La surveillance échographique du volume des kystes est également fondamentale, car ces derniers peuvent se rompre, s'infecter,

comprimer le rein jusqu'à provoquer des hémorragies intrakystiques, des lithiases et, naturellement, conduire à terme à l'insuffisance rénale terminale.

L'essai clinique « TEMPO 3:4 » conduit chez 1445 malades atteints de PKRAD, qui ont été suivis pendant 3 ans, a montré que le tolvaptan réduisait significativement (*versus* placebo) le volume rénal total évalué par imagerie par résonance magnétique (critère de jugement principal) et retardait la survenue du premier évènement clinique lié aux modifications de la fonction et des douleurs rénales. Le traitement s'accompagnait toutefois, chez un pourcentage non négligeable de malades, d'effets indésirables comme la soif, la polyurie/pollakiurie (effets liés au mécanisme de la molécule) ainsi que d'une augmentation des enzymes hépatiques.

Bien que premier médicament de cette maladie chronique dégénérative, le tolvaptan, n'a obtenu qu'un service médical rendu (SMR) modéré et une amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure (de niveau IV) dans la mesure où la molécule permet de ralentir la progression du développement des kystes, mais n'empêche pas leur croissance ou leur affaissement, et que les effets indésirables à long terme, notamment hépatiques, posaient une incertitude du fait de la nécessité d'administrer de manière continue cette molécule chez les malades atteints de PKRAD bien authentifiée. Le tolvaptan a toutefois permis d'ouvrir un nouveau chapitre du traitement de cette maladie grave et d'autres essais sont en cours pour en optimiser l'efficacité.

Sources :

- 1) Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, *et al.* Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2099–112. doi: 10.1056/NEJMoa065181
- 2) Torres VE, Chapman AB, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, *et al.* Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; **367**: 2407–18. doi: 10.1056/NEJMoa1205511

5. Infertilité et maladies psychiatriques : la physiologie de la gonadolibérine (GnRH) « revisitée »

Jusqu'à présent, on pensait que les neurones chargés de réguler les fonctions de reproduction, qui naissent dans la zone du nez chez le fœtus, migraient au cours du développement vers l'hypothalamus où ils restaient ensuite confinés. Or, une découverte récente publiée dans la revue *Development* vient contredire cette hypothèse. Les chercheurs ont montré qu'en réalité ils seraient présents un peu partout dans le cerveau, et que l'hypothalamus ne renfermerait qu'une minorité (20 %) de la totalité des neurones impliqués dans la reproduction. Comme on le sait, ceux-ci produisent l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires, la gonadolibérine (ou GnRH, pour *gonadotropin releasing hormone*) qui, à son tour, provoque la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH, pour *luteinizing hormone*) et de l'hormone folliculostimulante (FSH, pour *follicle-stimulating hormone*), qui régulent la maturation des spermatozoïdes et la production des hormones sexuelles (testostérone, progestérone, œstrogènes).

Pour arriver à ces résultats, qui contredisent ceux précédemment obtenus, les chercheurs ont travaillé sur des embryons humains (de 6 à 12 semaines) issus de dons de parents dans le cadre d'interruption volontaire de grossesse (IVG). Grâce à une technique d'imagerie 3D très novatrice, ils sont parvenus à rendre les tissus embryonnaires transparents et à suivre — par immunohistochimie — leur migration au sein du cerveau en formation.

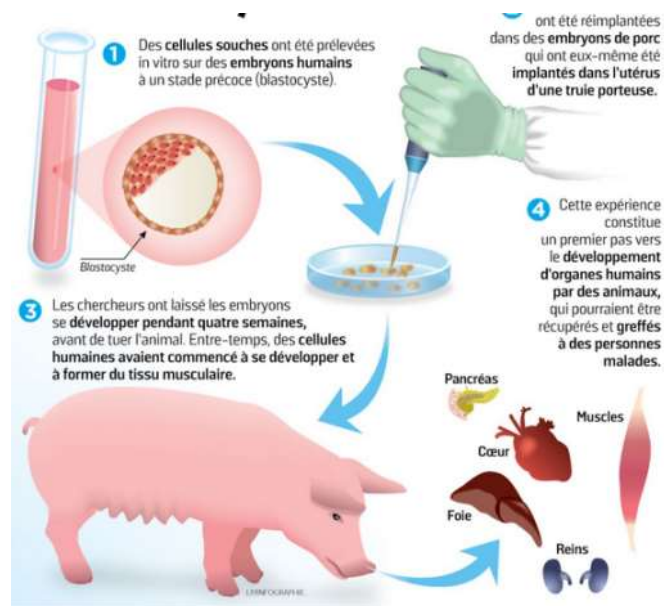
Ils se sont ainsi aperçu que ces neurones migraient non seulement vers l'hypothalamus, mais aussi vers le cortex, le bulbe olfactif, l'hippocampe et certaines régions du système limbique, laissant à penser que la gonadolibérine pouvait exercer d'autres fonctions que celles contrôlant la reproduction, notamment des fonctions cognitives et/ou comportementales. Cette nouvelle approche pourrait peut-être, en effet, expliquer non seulement le mécanisme de certaines infertilités, mais aussi des maladies neurologiques et psychiatriques, car il existe une imprégnation hormonale durant le développement du cerveau, prénatal et postnatal, dont un dysfonctionnement pourrait être à l'origine de ces maladies. Tout est donc à revoir sur le rôle physiologique de ces neurones producteurs de GnRH et de leurs implications en clinique neuropsychiatrique.

Source : Casoli F, Malone SA, Belle M, Luzzati F, Collier F, Allet C, *et al.* Development of the neurons controlling fertility in humans: new insights from 3D imaging and transparent fetal brains. *Development* 2016; **143**: 3969–81. doi: 10.1242/dev.139444

6. Des embryons chimères homme — porc

Les chercheurs avaient jusqu'ici montré qu'il était possible de développer un pancréas de rat chez la souris, en introduisant dans ses blastocystes (une sphère creuse d'un dixième de millimètre au fond de laquelle résident quelques dizaines de cellules qui formeront tous les tissus du fœtus) des cellules souches pluripotentes de rat, une fois l'embryon de la souris privé génétiquement de son propre pancréas, l'inverse étant vrai [1]. Sur la base de ces succès, ces mêmes chercheurs sont allés plus loin en imaginant la même « transplantation » de pancréas humain chez des porcs privés de leur propre pancréas [2]. Il leur semblait logique d'imaginer ce type de recherche pour obtenir différents organes humains tels que le cœur ou les reins. De plus disaient-ils, les cellules souches utilisées provenant du futur receveur, le risque de rejet pour immuno-incompatibilité serait minimisé.

Ceci vient d'être réalité puisque, selon une publication récente parue dans le périodique *Cell* [3], des chercheurs de l'Institut Salk (La Jolla, Californie) et de l'université de Murcia (Espagne) ont utilisé des embryons de porc dans lesquels ils ont injecté des cellules souches pluripotentes induites humaines (iPS). Ces iPS, provenant de cellules adultes de peau reprogrammées sous l'effet d'un « cocktail » de plusieurs gènes, ont la capacité de se différencier en n'importe quel type cellulaire (foie, pancréas, cœur, etc.). Ces embryons « chimériques » homme – porc ont ensuite été transférés à un stade extrêmement précoce, au 5^e ou 6^e jour de leur développement, dans l'utérus de truies « porteuses ». Comme escompté, il n'y a pas eu de rejet, l'embryon ainsi manipulé étant au stade blastocyste.



Reproduit du journal *Le Parisien*

L'injection de cellules humaines iPS a abouti à la production d'embryons porcins comportant un nombre significatif de cellules humaines. L'expérience n'a pas été poursuivie jusqu'à la naissance des porcelets, les chercheurs ayant décidé de sacrifier les embryons entre le 21^e jour et le 28^e jour de développement. L'objectif à long terme serait que des truies donnent naissance à des porcelets possédant un pancréas humain. Par la suite, la greffe du pancréas humain ainsi fabriqué par une chimère homme – porc pourrait être envisagée pour le traitement d'un diabète grave. Ceci d'autant plus qu'une telle greffe, comme cela a été dit plus haut, aurait l'avantage de ne pas nécessiter un traitement immunosuppresseur à vie, les cellules humaines iPS utilisées provenant des propres cellules du patient.

La preuve de ce concept a été apportée chez le porc, en 2013, par la production d'un pancréas fonctionnel *in vivo* par complémentation de blastocystes [4].

Des questions éthiques

La création de chimères animal – homme n'est pas sans poser de sérieuses questions éthiques. L'une des interrogations les plus sérieuses repose sur le fait qu'une telle approche pourrait doter l'animal chimère de capacités humaines dans le cas où de trop nombreuses cellules humaines atteindraient son cerveau. C'est pourquoi le pourcentage de contribution humaine dans le cerveau animal ne devrait jamais dépasser 1 %, selon certains spécialistes [5]. Autre danger évoqué, la production de gamètes humains par de tels animaux chimères avec la naissance de porcelets dotés de membres et surtout de sperme humain !

Le risque d'« humaniser » un animal de laboratoire est pratiquement nul si l'on injecte ces cellules souches à un stade de développement postnatal, mais il devient lié au nombre et au type de cellules souches transplantées, et au lieu de transplantation, dès lors que ces cellules souches sont implantées à un stade embryonnaire ou fœtal [6]. Toutefois, même dans ce dernier cas, étant donnée la grande différence interspèces qui existe entre l'homme et le bétail, certains estiment que ce risque est minime. D'ailleurs, les expériences mettant en jeu rat/souris, deux espèces nettement plus proches, ont effectivement montré que l'on observe au maximum 20 % de « chimérisation ».

Quoi qu'il en soit, fait rassurant, les chercheurs développent maintenant ce que l'on désigne comme une « *targeted organ generation* », c'est-à-dire la génération d'un organe ciblé [7]. Dans ce dernier cas, les cellules souches devant être transférées sont génétiquement modifiées vers un lignage endodermique qui produira les organes recherchés et non vers un lignage ectodermique (celui donnant les cellules du système nerveux).

Sources :

1. Kobayashi T, Yamaguchi T, Hamanaka S, Kato-Itoh M, Yamazaki Y, Ibata M, *et al.* Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells. *Cell* 2010; **142**: 787–99. doi: 10.1016/j.cell.2010.07.039
2. Rashid T, Kobayashi T, Nakauchi H. Revisiting the flight of Icarus: making human organs from PSCs with large animal chimeras. *Cell Stem Cell* 2014; **15**: 406–9. doi: org/10.1016/j.stem.2014.09.013
3. Wu J, Platero-Lengua A, Sakurai M, Sugawara A, Gil MA, Yamauchi T, *et al.* Interspecies chimerism with mammalian pluripotent stem cells. *Cell* 2017; **168**: 473–86. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.036
4. Coulombel L. Production d'un pancréas fonctionnel *in vivo* par complémentation de blastocyste. Preuve de concept chez le porc. *Med Sci (Paris)* 2013; **29**: 262–4. doi: org/10.1051/medsci/2013293012
5. Bourret R, Martinez E, Violla F, Giquel C, Thonnat-Marin A, De Vos J. Human–animal chimeras: ethical issues about farming chimeric animals bearing human organs. *Stem Cell Res Ther.* 2016; **7**: 87. doi : 10.1186/s13287-016-0345-9
6. Hyun I. What's wrong with human/non human chimera research? *PLoS Biol* 2016; **14**: e12535. doi:10.1371/journal.pbio.1002535
7. Kobayashi T, Kato-Itoh M, Nakauchi H. Targeted organ generation using *Mix11*-inducible mouse pluripotent stem cells in blastocyst complementation. *Stems Cells and Development* 2014; **24**: 182–9. doi:10.1089/scd.2014.0270

7. Pathologies psychiatriques et recherche collaborative « précompétitive »

L'introduction récente de ce concept pouvait susciter quelques doutes et, à tout le moins, une attente de résultats. Une réponse vient d'être apportée à propos d'un programme dédié à l'innovation pour les pathologies psychiatriques.

Ce programme, IMI-NEWMEDS, a regroupé 7 institutions académiques compétentes en modèles précliniques et cliniques, 2 compagnies de Biotech expertes en criblage génétique, en transcriptomique et en protéomique et 12 structures de l'industrie pharmaceutique. Le financement pour la période 2009–2015 atteignait 11 M€ pour les structures académiques.

Les domaines de recherches ont été répartis en 9 sections ayant les objectifs suivants : validation de cibles biologiques, améliorations de la transposition des modèles de pathologies psychiatriques, réorganisation des essais cliniques avec décision précoce de leur qualification. Le champ « précompétitif » incluait l'emploi de molécules déjà connues, ainsi que les méthodes de détermination de leurs effets, tandis qu'en était exclue la découverte de nouveaux médicaments agissant sur des cibles spécifiques ainsi que leurs relations structures-activité.

Les résultats obtenus soulignent :

- l'importance des connexions thalamiques vers le cortex préfrontal, les relations de ce dernier avec l'hippocampe, l'amygdale dont les synapses sont identifiées comme cibles intéressantes pour des psychomimétiques ;
- le transfert aux rongeurs de l'identification en IRM des circuits reconnus chez les primates ;

– la création de souris transgéniques, avec des variants identiques à ceux qui sont reconnus comme facteurs de risques chez l’homme.

Sans trop de surprises, il est souhaité de compléter les essais comportementaux par des approches d’électrophysiologie et d’imagerie, d’harmoniser les méthodologies expérimentales. Il est aussi souligné que l’absence de compétition industrielle a permis des discussions plus rapides des résultats obtenus, en améliorant l’efficacité commune. Il reste à en attendre les conséquences en termes d’innovations thérapeutiques.

Source : Arigas F, Schenker E, Celada P, Spedding M, Llado-Pelfort L, Jurado N, *et al.* Defining the brain circuits involved in psychiatric disorders: IMI-NEWMEDS. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; **14**: 1–2. doi:10.1038/nrd.2016.205

Santé & Environnement

8. L’exposition combinée *in utero* et pendant l’adolescence au tabac prédispose aux maladies respiratoires chroniques.

Intuitivement on admet volontiers que l’exposition *in utero* à la fumée de cigarette prédispose aux maladies respiratoires de type obstructif, comme la bronchite chronique obstructive (BPCO) à l’âge adulte. Il en va de même lorsque les adolescents sont exposés. Y a-t-il cependant un effet synergique entre ces deux périodes de l’intoxication tabagique sur les fonctions pulmonaires ? Cette question n’a, en fait, jamais été étudiée.

Dans ce but, une équipe de l’Inserm de Créteil a créé un modèle murin dans lequel les souris femelles ont été exposées, ou non (témoins), à de la fumée de cigarette, avant et pendant toute la période de leur gestation. À la naissance, les souris ont été soustraites à ces fumées pendant 3 semaines et 4 semaines plus tard (soit 7 semaines après la naissance), une période correspondant à la période « d’adolescence » pour ces souris, la moitié d’entre elles ont été réexposées à la fumée de cigarette, les autres servant de témoins. Des tests fonctionnels pulmonaires ont été réalisés à 3 et 7 semaines après la naissance, ainsi que l’étude morphologique des poumons et l’expression des gènes de sénescence (p53, p16, p21, Bax), après sacrifice des animaux au terme de l’expérience.

Les résultats montrent clairement que seules les souris exposées à la fumée de cigarette pendant leur vie prénatale et leur adolescence développent une dysfonction pulmonaire sévère rappelant la BPCO, sans que les témoins biologiques de sénescence soient pour autant impliqués. Il y a donc clairement un effet synergique lorsque l’intoxication tabagique combine à la fois une exposition pendant la période *in utero* et pendant l’adolescence.

Source : Drummond D, Baravalle-Einaudi M, Lezmi G, Vibhushan S, Franco-Montoya ML, Hadchouel A, *et al.* Combined effect of *in utero* and adolescent tobacco smoke exposure on lung function in C57BL/6J mice. *Environ Health Perspect.* 2016, Nov 4. doi: 10.1289/EHP54

« Biotechs » dans le domaine de la santé

ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS (AAA)

Advanced Accelerator Applications (AAA) développe, fabrique et commercialise des produits diagnostiques thérapeutiques de médecine nucléaire moléculaire dans les domaines de l’oncologie, de la neurologie, de la cardiologie et des maladies infectieuses et inflammatoires.

Le portefeuille actuel ne comporte pas moins de 7 produits diagnostiques utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (TEMP), pour un certain nombre d’indications en oncologie, cardiologie et neurologie cliniques ainsi que pour les maladies inflammatoires ou infectieuses. Les principaux produits sont : NETSPOT[®], GLUSCAN[®], FLUOROCHOL[®], DOPAVIEW[®], CARDIOGEN-82[®].

Ainsi, NETSPOT[®] est un agent de diagnostic radioactif indiqué pour la détection des tumeurs neuroendocrines (TNE) positives aux récepteurs de la somatostatine, en pédiatrie, en utilisant la tomographie par émission de positons (TEP). La trousse de marquage (kit) permet une reconstitution immédiate du produit final, une solution prête à être injectée d’un peptide analogue de la somatostatine marqué au gallium-68 [⁶⁸Ga] (autorisé par la *Food and Drug Administration* aux États-Unis).

GLUSCAN[®] est un traceur TEP utilisé en oncologie, en cardiologie, en neurologie et dans les maladies infectieuses ou inflammatoires (Autorisation de mise sur le marché en France).

FLUOROCHOL[®] est un traceur TEP pour la détection des métastases du cancer de la prostate, basé sur la fluorocholine-[¹⁸F]. (Autorisation de mise sur le marché en France)

DOPAVIEW[®] est un traceur TEP à usage diagnostique en neurologie et en oncologie basé sur la 6-fluoro-[¹⁸F]-L-DOPA (Autorisation de mise sur le marché en France).

Enfin, CARDIOGEN-82[®] est un système clos, utilisé pour produire une solution injectable de chlorure de rubidium-82 [⁸²Rb] pour administration intraveineuse. L'injection de chlorure de rubidium-82 est indiquée en imagerie par TEP du myocarde au repos ou sous stress pharmacologique, pour évaluer la perfusion myocardique régionale des adultes ayant une maladie des artères coronaires connue ou suspectée (Autorisation de mise sur le marché en Suisse).

Source : <http://www.adacap.com/fr/produits/>

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n°45 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Claude Chaumeil et Jean Féger.