



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ENVIRONNEMENTALE

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

Personne morale de droit public placée sous la protection du Président de la République

VEILLE SCIENTIFIQUE

LETTRE n° 46

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. **Perturbateurs endocriniens et cosmétiques : sachons raison garder**

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **Du nouveau dans les médicaments contre l'hyperkaliémie (C)**
3. **Bêtabloquants et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée (C)**
4. **Virus d'Epstein-Barr et cancer : une nouvelle protéine cible pour un vaccin (P)**
5. **Un test pour détecter le prion dans le sang (P)**
6. **Un premier traitement *ex vivo* de la drépanocytose (C)**
7. **Des porcs résistants au syndrome respiratoire (P)**
8. **La cryopréservation : la solution pour conserver les greffons ? (F)**
9. **Formulation des médicaments pédiatriques : la guerre des prix (C)**

Santé & Environnement

10. **Qualité de l'air respiré dans les Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et maladies pulmonaires des résidents âgés (C)**

« Biotechs » dans le domaine de la santé

GENEPEP & OXELTIS

1. Perturbateurs endocriniens et cosmétiques : sachons raison garder

Onze composants indésirables ont été trouvés dans 400 cosmétiques selon le magazine « UFC - Que choisir » [1]. Ce périodique a particulièrement traqué les perturbateurs endocriniens comme l'hydroxyanisole butylé (BHA, pour *butylated hydroxyanisole*) ou les butyl- et propyl-parabens, des conservateurs trouvés notamment dans des rouges à lèvres ou dans une crème anticrevasses. Ces substances sont parfois combinées à des allergènes comme c'est le cas du gel purifiant « Eau précieuse ». Il « *contient non seulement des perturbateurs endocriniens comme le triclosan et le propylparaben, mais en outre le mélange très allergisant méthylisothiazolinone – méthylchloroisothiazolinone (MIT – MCIT) !* »

Rappelons toutefois que le triclosan figure sur la liste positive des conservateurs autorisés dans certains produits cosmétiques expressément désignés à l'annexe V du Règlement cosmétique européen (<http://dictionnaire.acadpharm.org>) avec des concentrations maximales autorisées. Le propyl-parabène (E216) et son sel (E217) sont classés comme « excipients à effet notoire » pour leurs risques allergisants et comme faibles perturbateurs endocriniens. Ils sont suspectés de présenter un risque pour la fertilité, risque non démontré par des études épidémiologiques. Il n'est pas interdit par le règlement européen n° 358/2014 de la Commission européenne.

Le mélange MIT – MCIT est utilisé comme agent conservateur au potentiel allergisant élevé. L'utilisation de ce mélange illustre combien il est délicat de substituer un conservateur par un autre, sans études sérieuses préalables. Ainsi, lorsque les parabènes ont été accusés d'être des perturbateurs endocriniens, les laboratoires de cosmétiques les ont remplacés par ce substitut qui s'avère en réalité très allergisant pour la peau. Ce fait n'est pas étonnant puisque les propriétés allergènes de ce mélange sont connues depuis les années 1980 [2].

Le phénoxyéthanol, également cité à propos de crèmes pour bébés pour d'éventuels effets toxiques sur le foie, figure sur la liste positive des conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques constituant l'annexe V du Règlement cosmétique européen. Le Comité scientifique européen pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC) a considéré, dans son avis final sur le phénoxyéthanol en date du 6 octobre 2016, que le phénoxyéthanol utilisé à 1 % en tant que conservateur dans les produits cosmétiques est sûr pour la santé, quel que soit le groupe d'âge [3].

Sources :

2. <https://www.quechoisir.org/enquete-cosmetiques-et-perturbateurs-endocriniens-66-produits-analyses-n4839/>
3. Lundov MD, Krongaard T, Menné TL, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy: a review. *Br J Dermatol* 2011; 65(6): 1178–82.
4. ANSM. Concentration de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques. Point d'information en date du 26.11.2012 et actualisé en date du 7.12.2016. Consultable sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information/Concentration-de-phenoxyethanol-dans-les-produits-cosmetiques>.

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Du nouveau dans les médicaments contre l'hyperkaliémie

À ce jour les médicaments agissants contre l'hyperkaliémie (insuffisance rénale sévère, diabètes, accidents liés à l'excès de diurétiques épargneurs de potassium ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II [IEC]) étaient quasiment tous des résines échangeuses de cations (résines à base de sulfonates de polystyrène échangeuses de sodium ou de calcium contre du potassium).

Le ZS-9, qui est un cyclosilicate de zirconium agissant par un mécanisme d'action pharmacologique totalement nouveau, vient d'être recommandé pour le traitement des hyperkaliémies graves (> 6,5 mmol/L) par le Comité des

médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments. Il agirait en captant sélectivement les ions potassium (et ammoniums) comme le font physiologiquement les canaux potassiques. Le ZS-9 est dépourvu de toxicité systémique dans la mesure où il ne passe pas dans la circulation sanguine, faute de résorption au niveau du tractus digestif. L'excellente tolérance des silicates de zirconium était d'ailleurs bien connue du fait d'une large utilisation en dentisterie, et c'est à la suite d'un large criblage chimique et pharmacologique que le ZS-9 a été sélectionné dans cette nouvelle indication.

Après un essai de phase II positif conduit chez 90 malades insuffisants rénaux sévères, le ZS-9 a été comparé à des doses croissantes *versus* un placebo dans deux essais cliniques majeurs de phase III. Ces essais ont été conduits chez respectivement 753 (1) et 258 malades (2). L'étiologie de l'hyperkaliémie était différente selon les malades (insuffisants rénaux sévères, insuffisants cardiaques, diabétiques, surdosages en IEC). Le critère principal de l'essai était le retour à la normokaliémie, ce qui a été observé entre 80 à 94 % des malades traités pour des doses allant de 5 à 15 g/j alors que 46 % seulement des malades sous placebo normalisaient leur kaliémie, selon une prise en charge médicale standard. Dans ces essais la normalisation de la kaliémie était atteinte avec des posologies variables de ZS-9, puis à dose d'entretien fixe par voie orale quotidienne. L'excellente tolérance digestive et générale du ZS-9 a toujours été rapportée dans ces essais.

Le ZS-9 est développé par ZS Pharma, une filiale d'AstraZeneca. Il est aussi en revue réglementaire en Australie et par la FDA aux États-Unis, avec des décisions attendues au premier semestre 2017.

Sources :

- (1) Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahavy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2014; 372 (3): 222–231. doi: 10.1056/NEJMoa1411487
- (2) Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, QunibiWY, Spinowitz B, Packham D, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia. *JAMA* 2014; 312 (21): 2223–2233. doi: 10.1001:jama.2014.15688

3. Bêtabloquants et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée

Quand on parle d'insuffisance cardiaque, on pense naturellement à sa forme cliniquement associée aux conséquences d'une diminution inéluctable du débit cardiaque, liée à une perte des fonctions contractiles intrinsèques (inotropes) du myocarde. On connaît parfaitement sa symptomatologie, sa morbidité et l'on sait aujourd'hui convenablement la prévenir grâce à un riche arsenal thérapeutique avec, au premier plan, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, les statines et les inhibiteurs de l'aldostérone. À côté de cette forme clinique d'insuffisance cardiaque, que l'on qualifie classiquement « d'insuffisance cardiaque systolique », il en existe une autre, dite « à fraction d'éjection conservée » (ou HFpEF pour *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*) de symptomatologie tout à fait différente, liée pour une grande part à une progression de la fibrose cardiaque avec l'âge (d'où sa qualification initiale, mais impropre, d'« insuffisance cardiaque diastolique »), pour laquelle il n'existe encore à ce jour aucun traitement spécifique, et pour laquelle aucun des médicaments précités de l'insuffisance cardiaque systolique n'est efficace. Or, ces deux formes cliniques totalement différentes d'insuffisance cardiaque ont quasiment la même finalité en termes de morbidité. Avec le vieillissement de la population dans les pays industrialisés, il devient donc plus qu'urgent de trouver les moyens de traiter l'HFpEF.

Pour la première fois, une grande métaanalyse conduite à partir de 11 cohortes observationnelles (plus de 27 000 malades) et de 3 essais randomisés (1046 malades) se traduit par un résultat globalement significatif avec 21 % de réduction de la mortalité globale (RR[95 % CI] = 0,79 [0,71 – 0,88]), lorsque les malades atteints d'HFpEF sont traités précocement avec des doses appropriées de bêtabloquants (toutes classes pharmacologiques confondues).

Ces résultats, enfin encourageants en termes d'espérance thérapeutique, doivent toutefois être encore confirmés en réalisant une étude prospective à large échelle, randomisée et multicentrique.

Source : Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Int J Cardiol* 2017; 228: 4–10. doi: org/10.1016/j.ijcard.2016.11.239

4. Virus d'Epstein-Barr et cancer : une nouvelle protéine cible pour un vaccin.

Quatre-vingt-quinze pour cent de la population mondiale adulte est infectée par le virus d'Epstein-Barr, un virus membre de la famille des virus herpès qui infecte les lymphocytes du système immunitaire et certaines cellules de la muqueuse de la bouche et du pharynx. L'infection a généralement lieu pendant l'enfance et se manifeste par une banale infection des voies respiratoires, ou par une mononucléose infectieuse, mais le virus persiste cependant dans l'organisme toute la vie. Si, dans la plupart des cas, il est inoffensif, il peut chez certaines personnes déclencher un cancer du système lymphatique ainsi que des cancers de l'estomac ou du nasopharynx.

Or, des chercheurs de l'Unité franco-allemande 1074 « Microbiologie et maladies infectieuses » (Inserm — DKFZ) viennent de découvrir qu'une protéine (BNRF1, pour *BamHI-N rightward frame 1*) contenue dans les particules de ce virus est à l'origine de ce risque de cancer, en perturbant le processus de division de la cellule avec laquelle elle est en contact. Sous l'influence de BNRF1, le nombre de centrosomes qui permettent une distribution organisée des chromosomes lors de la division cellulaire est alors anormalement élevé. La désorganisation de ce processus entraîne alors une instabilité chromosomique, état qui favorise le développement de cancers. En supprimant par génie génétique la protéine BNRF1 du virus d'Epstein-Barr chez la souris, les chercheurs ont observé la disparition de cette instabilité chromosomique induite par le virus.

La mise au point d'un vaccin sélectif permettrait, selon les chercheurs, de limiter la fréquence des contacts avec le virus d'Epstein-Barr et donc le risque de distribution inégale des chromosomes entre cellules-filles. Plusieurs prototypes de vaccins existent déjà, certains d'entre eux sont basés sur les pseudoparticules virales du virus, découvertes — en 2005 — par la même équipe. Ces particules ont une structure identique à celle des virus classiques, mais ne sont pas infectieuses, car elles ne contiennent pas l'ADN du virus. Grâce à cette nouvelle découverte, les chercheurs envisagent désormais d'inactiver la protéine toxique BNRF1 contenue dans ces particules avant de mener les tests permettant de confirmer l'utilité de ce prototype vaccinal.

Source : Shumilov A, Tsai MH, Schlosser YT, Kratz AS, Bernhardt K, Finks S, et al. Epstein-Barr virus particles induce centrosome amplification and chromosomal instability. *Nat Commun* 2017 Feb 10; 8:14257. doi: 10.1038/ncomms14257

5. Un test pour détecter le prion dans le sang

À côté des malades symptomatiques atteints d'encéphalopathie spongiforme bovine due à un variant du prion humain (maladie de Creutzfeldt-Jakob) existent des patients asymptomatiques qui peuvent potentiellement transmettre la maladie lors d'une transfusion sanguine. La mise au point d'un test diagnostique permettant d'identifier rapidement à la fois les patients symptomatiques et les porteurs sains de cette maladie est donc vitale, et c'est ce que viennent de réaliser conjointement des chercheurs américains et ceux de l'Établissement français du sang et le Centre national de référence.

Ce test utilise la capacité de la protéine prion pathologique à transmettre par simple contact son mauvais repliement au prion normal. Il a permis d'identifier — à l'aveugle — 18 malades atteints de la maladie, parmi 256 échantillons de plasma issus de banques du sang de la France et de l'Angleterre (les deux pays les plus touchés par cette maladie). La sensibilité du test est de 100 % [95 % IC : 81,5 – 100 %], avec 99,2 % de spécificité analytique [95 % IC : 95,9 – 100 %] et 100 % de spécificité diagnostique [95 % IC : 96,5 – 100 %]. Ce test a permis de détecter des prions « silencieux » dans le sang de patients qui ont développé la maladie, respectivement 1,3 et 2,6 ans après un don sanguin antérieur.

Ces résultats sont de la plus haute importance, à la fois pour identifier précocement les malades atteints par ce prion, mais aussi pour les patients présymptomatiques susceptibles de transmettre la maladie, lors d'un don du sang ou d'une transfusion. La technologie utilisée pour détecter cette protéinopathie pourrait être aussi mise à profit pour des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer liée, elle aussi, à l'accumulation de protéines toxiques.

Source : Bougard D, Brandel JP, Bélonrude M, Bérinque V, Segarra C, Fleury H, et al. Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Transl Med* 2016; 8(370): 370ra182. doi: 10.1126/scitranslmed.aag1257

6. Un premier traitement *ex vivo* de la drépanocytose

La drépanocytose est une maladie génétique courante. La mutation à l'origine de la pathologie est portée par 50 millions de personnes, ce qui en fait l'hémoglobinopathie la plus fréquente dans le monde. En France, une naissance sur 3 000 est touchée par la drépanocytose.

Conséquence de la mutation génétique, les globules rouges des patients sont déformés, et prennent la forme d'une faucille. L'hémoglobine, essentielle pour transporter l'oxygène aux organes est également anormale. Il en résulte

des lésions au niveau des organes vitaux, une sensibilité accrue aux infections, une surcharge en fer ainsi que des troubles endocriniens. Actuellement, le traitement le plus répandu consiste à réaliser des transfusions de sang.

La thérapie génique vient de permettre pour la première fois la guérison d'un adolescent atteint de drépanocytose sévère [1]. Quinze mois après son traitement, il a pu en effet retourner à l'école et se passer de médicaments et de transfusions. Pour cela les chercheurs ont d'abord prélevé un certain type de cellules souches dans sa moelle osseuse. Les cellules souches hématopoïétiques sont chargées, entre autres choses, de produire l'hémoglobine et les globules rouges – malformés en cas de drépanocytose.

En laboratoire, les chercheurs ont corrigé les défauts génétiques des cellules souches du malade par l'introduction *ex vivo* d'un vecteur lentiviral, capable de provoquer des modifications de l'ADN. Ici, le gène ciblé codait la β -globine, un acide aminé qui compose l'hémoglobine. Ce vecteur viral porteur du gène sain a été réintroduit dans les cellules souches hématopoïétiques du malade, afin de les corriger, et ces cellules « corrigées » ont ensuite été réinjectées au malade par voie veineuse. Pendant plusieurs mois, le jeune volontaire a été suivi, afin d'observer l'impact de cette approche, mais aussi les éventuelles complications. L'expression de la protéine thérapeutique provenant du vecteur, hautement inhibitrice de la falciformation pathologique, est restée remarquablement élevée et efficace au cours du temps, selon le Pr Philippe Leboulch, coauteur de l'étude avec le Pr Marina Cavazzana.

Autres résultats, autres approches : celles développées par deux équipes, l'une de l'École de Médecine de l'Université de Stanford (étude publiée dans la revue Nature [2]), l'autre de l'Université de San Francisco (étude publiée dans les PNAS [3]) basée sur la correction du gène causant la drépanocytose grâce à la technique CRISPR-Cas9.

Sources:

1. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, Caccavelli L, Neven B, *et al.* Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(9): 848–855.
2. Dever DP, Bak RO, Reinisch A, Camarena J, Washington G, Nicolas CE, *et al.* CRISPR/Cas9 β -globin gene targeting in human haematopoietic stem cells. *Nature* 2016; 539(7629): 384–389.
3. Ye L, Wang J, Tan Y, Beyer AI, Xie F, Muench MO, Kan YW. Genome editing using CRISPR-Cas9 to create the HPFH genotype in HSPCs: An approach for treating sickle cell disease and β -thalassemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113(38): 10661–5.

7. Des porcs résistants au syndrome respiratoire.

Le syndrome dysgénésique et respiratoire du porc (SDRP), également connu sous le nom de « maladie de l'oreille bleue », ou de « *porcine reproductive and respiratory syndrome virus* » (PRRSV), est une affection virale causée par un artérovirus qui touche essentiellement les porcs domestiques. La maladie, qui provoque des dommages économiques considérables, associe des troubles de la reproduction, une pneumonie et un accroissement de la sensibilité aux infections bactériennes secondaires. Cette infection coûte chaque année des milliards d'euros à la filière porcine. Le virus responsable est un virus ARN de la classe des *Arterivirus* ayant une affinité particulière pour les macrophages, essentiellement présents dans les poumons (macrophages alvéolaires). Ce virus n'est cependant pas directement dangereux pour l'homme.

Une équipe de chercheurs d'Édimbourg a utilisé la technique CRISPR-Cas9 pour produire des porcs qui sont potentiellement résistants à cette infection, protégeant par la même la population de maladies épidémiques comme la grippe. Ces porcs génétiquement modifiés sont résistants aux infections, quel que soit le sous-type de virus, et cette réécriture génétique n'affecte en rien leur capacité à se défendre contre d'autres infections.

Des études préliminaires avaient montré que le virus PRRS cible spécifiquement la protéine cellulaire CD163 à la surface des macrophages. L'expression de celle-ci confère, en effet, une susceptibilité toute particulière pour cette espèce à contracter cette infection. C'est en excisant une petite portion de ce gène que les chercheurs sont parvenus à leur but. Comme preuve de concept, ils ont démontré que les porcs exposés au virus PRRS ne contractent pas la maladie et que CD163 continue ainsi à exercer d'autres fonctions. Jusqu'ici, seuls étaient résistants les porcs totalement privés de CD163.

Indépendamment de l'importance économique que représente une telle avancée, elle permet également un mieux-être de l'animal, un meilleur rendement pour l'éleveur, mais aussi une protection pour le consommateur.

Sachant que cette protéine CD163 (CD, pour « cluster de différenciation »), encore appelée protéine de l'inflammation, est activée dans de nombreuses pathologies inflammatoires comme la cirrhose, le diabète de type 2, la maladie de Gaucher, le SIDA, la polyarthrite rhumatoïde et le lymphome de Hodgkin, cette découverte pourrait être une piste fondamentale pour d'autres applications thérapeutiques.

Source : Burkard C, Lillico SG, Reid E, Jackson B, Mileham AJ, Ait-Ali T, et al. Precision engineering for PRRSV resistance in pigs: Macrophages from genome edited pigs lacking CD163 SRCR5 domain are fully resistant to both PRRSV genotypes while maintaining biological function. *PLoS Pathog* 2017 Feb 23; 13(2): e1006206. doi: 10.1371

8. La cryopréservation : la solution pour conserver les greffons ?

La transplantation d'organes a sauvé la vie de centaines de milliers de patients. Si la compatibilité entre receveurs et donneurs est bien maîtrisée et les réactions de rejet après greffe sont correctement palliées, la durée de conservation des greffons reste un problème mal résolu, cause de surmorbidity et de surmortalité des patients en attente de greffe. À ce jour les organes issus de donneurs cadavériques ou vivants ne peuvent être maintenus fonctionnels que quelques heures pour les plus fragiles (cœur, poumons), voire une ou deux journées pour les plus résistants (foie, rein), dans des liquides de conservation réfrigérés entre 1 et 4 °C, de composition intra- ou extra-cellulaire et contenant des agents osmotiquement actifs (protéines, hydroxyéthylamidon).

La congélation à des températures de l'ordre de celle de l'azote liquide, la vitrification, en présence de cryoprotecteurs (glycérol, tréhalose) peut être pratiquée sur des cellules (spermatozoïdes, ovocytes), voire des tissus de structure simple (cornées), mais est inapplicable aux structures complexes.

Les travaux en cours consistent à étendre la cryopréservation à tous les greffons de manière à créer des « banques » d'organes. Ils portent sur la minimisation des stress thermomécaniques pendant le refroidissement, où les liquides voient leur volume accroître et surtout pendant le réchauffement. Celui-ci doit être le plus rapide possible et uniforme sur toute la structure de l'organe. Dans les travaux les plus anciens, des réchauffements électromagnétiques à des fréquences de 10 MHz à 100 MHz ont permis de décongeler des reins animaux dans des conditions satisfaisantes. L'utilisation récente de nanoparticules magnétiques (oxydes de fer) en suspension dans les solutions de cryoprotecteurs perfusées dans les organes à conserver, avant congélation, permettant d'effectuer un réchauffement dans un champ électromagnétique (20 kA/m, 36 kMz) montre une meilleure efficacité sans interactions avec les tissus (les particules sont éliminées par rinçage avant la greffe). Ces techniques, associées à des optimisations de la géométrie et du volume des récipients recevant les greffons, donnent des résultats prometteurs. Des essais *in vivo* sur des reins de lapin laissent présager une extension de ces progrès aux greffes humaines.

Sources :

1. Lewis JK, Bischof JC, Braslavsky I, Brockbank KGM, Fahy GL, Fuller JB, et al. The grand challenge of organ banking: proceedings from the first global summit on complex tissue cryopreservation. *Cryobiology* 2016; 72(2): 169–182. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.12.001>

2. Solanki P., Bischof JC, Rabin Y. Thermo-mechanical stress analysis of cryopreservation in cryobags and the potential benefit of nanowarming. *Cryobiology* 2017; 73: sous presse. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cryobiol.2017.02.001>

9. Formulation des médicaments pédiatriques : la guerre des prix

Dans un récent éditorial du *New England Journal of Medicine*, les auteurs insistent sur un problème dont l'ampleur médiatique ne cesse de croître, à savoir l'accroissement considérable du prix des médicaments habituellement prescrits aux adultes et vendus à des prix parfois exorbitants quand les mêmes médicaments sont vendus sous

forme liquide, buvable, pour prescription à usage pédiatrique, voire chez des adultes ne pouvant profiter des formulations orales habituelles, du fait de problèmes de déglutition.

Jusqu'à récemment des médicaments tout à fait classiques, comme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (le lisinopril ou l'énalapril), l'indométhacine ou le glycopyrrolate, dont il n'existait pas de formulations pédiatriques sous forme liquide étaient délivrés en pharmacie sous forme de préparations buvables élaborées extemporanément à partir des formulations adultes, le plus souvent des comprimés, de ces médicaments. Devant la pression des prescripteurs, des formulations buvables ont été rendues disponibles par les firmes pharmaceutiques qui commercialisaient ces médicaments pour les patients adultes. Or, en contrepartie de ce réel progrès « pharmaceutique », il s'avère que leur coût a subi aussi un réel et substantiel coup d'accélérateur, le plus souvent injustifié sur le plan strictement pharmaceutique. À titre d'exemple, le rapport de la formulation liquide (à usage pédiatrique) sur son équivalent comprimé (à usage adulte) est de 775 pour le lisinopril, 21 pour l'énalapril, 49 pour l'indométhacine et de 14 pour le glycopyrrolate ! Devant l'ampleur de ce problème, il se pourrait bien que les organes de régulation s'en saisissent et modifie la réglementation en la matière.

Source : Probst, LA, Welch TR. Pediatric drug formulations – Unintended consequences of legislation. *N Engl J Med* 2017; 376(8): 795–796. doi: 10.1056/NEJMc1614112

Santé & Environnement

10. Qualité de l'air respiré dans les Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et maladies pulmonaires des résidents âgés.

Dans une étude internationale récemment publiée dans la revue *European Respiratory Journal*, il ressort que la qualité de l'air intérieur respiré par les personnes âgées dans les maisons de retraite a des conséquences très importantes sur la santé pulmonaire des résidents.

Le projet GERIE, financé par l'Union européenne, a permis de collecter des données sur 5 polluants de l'air intérieur : les particules de diamètre de 10 microns (PM10), les particules ultrafines (PM0.1), le formaldéhyde, le dioxyde d'azote (NO₂) et l'ozone (O₃). Ces polluants viennent de plusieurs sources, dont le chauffage, les matériaux de construction, le mobilier, les produits nettoyants et de ménage, les désinfectants et les systèmes de refroidissement.

Ils ont évalué de manière objective les niveaux de concentration de ces polluants dans 50 EHPAD de 7 pays (Belgique, Danemark, France, Grèce, Italie, Pologne et Suède). L'étude a porté sur un total de 600 résidents âgés de plus de 65 ans (82 ans en moyenne). Chaque participant a subi un certain nombre de tests cliniques, notamment des tests de la fonction pulmonaire et a rempli un questionnaire de santé. Les résultats montrent que l'exposition à des niveaux élevés de PM10 et de NO₂ est associée de manière significative à l'essoufflement et la toux. De hauts niveaux de PM0.1 étaient associés à des sifflements dans la poitrine l'année précédant la mesure de la qualité de l'air, et de hautes concentrations de formaldéhyde sont liées à la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO). Ces résultats sont encore plus marqués dans les foyers mal ventilés et chez les résidents de plus de 80 ans.

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, de plus en plus d'individus vivent dans des maisons de retraite type EHPAD et, avec le vieillissement, l'organisme devient plus vulnérable aux risques liés à la pollution de l'air. L'activité physique réduite de ces patients âgés entraîne aussi une exposition accrue à la pollution de l'air intérieur.

Les auteurs estiment que des recherches supplémentaires sont nécessaires, afin d'évaluer davantage de maisons de retraite dans différents pays et de mener des études d'intervention pour déterminer quelles méthodes de prévention sont les plus efficaces. Il est aussi nécessaire de sensibiliser l'opinion, afin que le public, les patients, les professionnels de santé et les décideurs politiques comprennent l'intérêt de respirer un air propre pour prévenir la survenue de ces maladies pulmonaires.

Source : Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, Balmes J, Brook RD, Cromar K et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J* 2017; 49(1). pii: 1600419. doi: 10.1183/13993003.00419-2016.

« Biotechs » dans le domaine de la santé

GENEPEP est spécialisée dans le design, la synthèse et l'optimisation de peptides et de pseudopeptides, la synthèse de larges chimiothèques de ces peptides et pseudopeptides, et la synthèse de protéines avec modifications chimiques.

Avec plus de 10 000 peptides synthétisés, des méthodes publiées et brevetées, une grande expérience dans la synthèse et le marquage de peptides longs, complexes, et de petites protéines, GENEPEP est partenaire de projets, de la phase de recherche à la phase de développement, avec des solutions innovantes pour la conception, la synthèse et l'optimisation des peptides. Ces derniers sont fournis lyophilisés, avec un chromatogramme CLHP (chromatographie liquide à haute performance), et un spectre de masse. Ils sont exclusivement destinés aux étapes de recherche fondamentale et de préclinique.

Parmi les applications, la recherche d'épitopes et la synthèse d'antigènes, la synthèse d'outils pharmacologiques, la synthèse de peptides actifs, la mise au point de candidats médicaments, de nouveaux ligands, de nouveaux inhibiteurs, criblage biologique, des ligands de récepteurs couplés aux protéines G (GPCR, pour *G protein-coupled receptors*), etc. Production d'anticorps mono- et polyclonaux pour peptides et protéines. (animaux : lapins, souris, cobayes, rats, poules, chèvres...), dosages d'immunoabsorption par enzyme lié (ELISA, pour *enzyme-linked immunosorbent assay*), purification des anticorps, marquage des anticorps (biotine, peroxydase, isothiocyanate de fluorescéine ou FITC, pour *fluorescein isothiocyanate*).

OXELTIS

C'est une société de services en chimie médicinale et en synthèse organique à façon. Avec GENEPEP et BCI-Pharma, deux sociétés de biotechnologie spécialisées dans la recherche pharmaceutique de petites molécules, ces trois sociétés ont annoncé, fin 2015, la production et la commercialisation de nouvelles librairies (ou chimiothèques) pour le marché pharmaceutique. Les trois sociétés ont mis en commun leur savoir-faire pour concevoir, produire et commercialiser des librairies multifonctionnelles innovantes constituées d'un fragment peptidique et nucléosidique.

Ces produits, nés de la collaboration des trois sociétés, répondent aux besoins de leurs clients qui cherchent à étendre le volume de leurs chimiothèques. Elles offrent ainsi la possibilité de cribler des molécules présentant une diversité chimique et conformationnelle différente de celles du marché. Les produits sont issus d'une combinaison de peptides et de nucléosides qui permettent la création de produits finaux linéaires ou macrocycliques. Les composés multifonctionnels proposés par ces chimiothèques ont l'avantage d'être de petite taille (PM = 550 Da pour les linéaires) et couvrent un espace chimique nouveau.

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

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 46 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, et Claude Chaumeil,