



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° 16

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-up 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

Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation	2
Association Française des Sociétés de Service et de l'Innovation pour les Sciences de la vie	2
Innovations scientifiques & thérapeutiques	
1. Maladie d'Alzheimer : découverte d'un nouveau biomarqueur précoce (F)	2
2. Des tumeurs induites par la chimiothérapie (C)	3
3. Révision des standards statistiques (F)	3
4. La gabapentine prometteuse dans le sevrage alcoolique (F)	4
5. Tuberculose : validité du test de détection rapide MTB/RIF(C)	5
6. Leucémie lymphoïde chronique : approbation de l'obinutuzumab par la FDA (C)	5
7. Le Xtandi® ou enzalutamide et cancer de la prostate métastatique (C)	6
8. À propos de l'autisme :	6
• un traitement probiotique réduit l'autisme chez la souris (P)	6
• le bumétanide réduit la sévérité des symptômes (P)	6
• le rôle de l'ocytocine dans le développement de l'autisme (P)	7
9. Un nouveau complexe du gadolinium approuvé par la FDA : le Dotarem® (C)	7
Santé et Environnement	8
10. EFSA : nouvelles données concernant le BPA	8
11. Conduites addictives chez les adolescents - une expertise collective de l'INSERM	8
Biotechs dans le domaine de la santé	9
<i>HYBRIGENICS, THERACLION</i>	9

DES GÉNÉRALITÉS SUR L'INNOVATION OU DES MESURES POUR L'INNOVATION

• Association Française des Sociétés de Service et de l'Innovation pour les Sciences de la vie

Dans un contexte marqué par une inflexion forte donnée à la valorisation et la compétitivité des PME, l'Association Française des Sociétés de Service et de l'Innovation pour les Sciences de la vie (AFSSI), créée en octobre 2012, a pour but de fédérer les sociétés françaises de services et d'innovation technologique dans le domaine stratégique des Sciences du Vivant. L'AFSSI vise à regrouper tous les secteurs de la biotechnologie, chimie, environnement, cosmétologie, agroalimentaire, bioinformatique, et inclut le diagnostic et les essais cliniques.

Selon Philippe GENNE, Président de l'AFSSI et PDG de la société Oncodesign : « *L'industrie des Sciences du Vivant a considérablement évolué ces dernières années pour donner naissance à une génération d'entreprises porteuses de projets désormais matures. Elles ont innové, mis en commun des connaissances pour développer des produits ou des approches technologiques, offrant ainsi une expertise et un savoir-faire hautement qualifiés mais peu reconnus. Ces sociétés de technologie et de services qui ont des business models mixtes sont confrontées à des problématiques qui dépassent très largement celles des entreprises du "drug discovery". De fait, elles sont peu prises en compte par les structures institutionnelles existantes. Les collaborations industrielles ou académiques qu'elles développent imposent parfois des réorientations stratégiques R&D ou commerciales pour lesquelles elles ne trouvent pas les appuis nécessaires dans l'organisation actuelle du secteur.* »

Un premier congrès s'est tenu à Dijon en décembre 2012, le second en septembre 2013.

En juin 2013 Alsace BioValley, un des pôles de compétitivité et l'AFSSI ont conclu un partenariat pour la compétitivité des entreprises.

En septembre 2013, l'AFSSI et Inserm Transfert ont annoncé la signature d'une convention de partenariat.

En novembre 2013, idfinnov et l'AFSSI ont signé un accord de partenariat pour les PME de croissance du secteur des Sciences de la Vie. Idfinnov est une société entièrement dédiée au transfert de technologies issues de laboratoires académiques franciliens vers des entreprises innovantes. Idfinnov procède par étapes : de la détection des idées sur un périmètre exclusif de 17 000 chercheurs et cliniciens et de 340 unités de recherche, jusqu'à la concession de licences et la création de startups. Idfinnov prévoit d'investir 150 millions d'euros sur 10 ans pour financer la maturation et l'émergence de projets innovants. Idfinnov s'engage tout particulièrement à faciliter la création de startups et le transfert de technologies vers les PME/ETI.

Sources : La Gazette du laboratoire n° 192 du 7 novembre 2013 page 30-31
<http://www.gazettelabo.fr/media/recherche11.php>
<http://www.cet-event.com/afssi.html>

INNOVATIONS SCIENTIFIQUES & THÉRAPEUTIQUES

1. Maladie d'Alzheimer : découverte d'un nouveau biomarqueur précoce

Connue pour favoriser la formation des plaques β -amyloïde dans la maladie d'Alzheimer, l'enzyme BACE1 (pour bêta-secretase1) pourrait bien être aussi un biomarqueur précoce de cette pathologie. En mesurant son activité, il serait possible de prédire les risques de survenue de la maladie bien avant l'apparition des premiers symptômes.

Première des maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer est le résultat d'un double processus : l'accumulation en plaques de peptides anormaux β -amyloïdes dans le cerveau, et l'augmentation de la capacité de phosphorylation de la protéine tau, qui entraînent une concentration élevée de protéines Tau anormales dans les cellules nerveuses en dégénérescence. Selon les dernières données épidémiologiques, plus de 860 000 français et 18 millions d'individus dans le monde seraient victimes de cette maladie dont il n'existe aucun traitement curatif. En étudiant les différents mécanismes impliqués dans les processus de survenue de cette affection, les chercheurs ont constaté des niveaux élevés de l'enzyme BACE1 chez les patients atteints par la

maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, d'autres travaux ont permis de montrer que les mêmes niveaux élevés de cette molécule étaient constatés en cas de déficience cognitive légère.

Forts de ces données, Yong SHEN et ses collaborateurs du Roskamp Institute (Floride) ont étudié les tissus cérébraux de 18 patients décédés des suites de la maladie d'Alzheimer et de 18 autres témoins sains. Ils ont ainsi confirmé que des niveaux élevés de BACE1 étaient caractéristiques de déficience cognitive légère et de la maladie d'Alzheimer. En effet, chez les personnes malades, les chercheurs ont constaté une augmentation de l'activité de cette protéine de l'ordre de 27 %.

Le suivi de l'activité de l'enzyme BACE1 pourrait donc permettre de prédire précocement la survenue de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, cette protéine pourrait bien être une nouvelle cible pour de futurs traitements thérapeutiques visant à ralentir voire stopper l'évolution de certaines démences.

Source : High Activities of BACE1 in Brains with Mild Cognitive Impairment; Cheng X. *et al.*; *Am J Pathol* 2014; 184 (1): 141-7 [<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.10.002>]

2. Des tumeurs induites par la chimiothérapie

Des recherches mettent en lumière la génomique des gliomes et de leurs récurrences, avec des conclusions défavorables pour la chimiothérapie.

Après une première phase de traitement, certains gliomes - tumeurs du système nerveux issues du tissu glial - ne sont pas totalement éliminés. Ils réapparaissent souvent avec une dynamique encore plus agressive. Pour élucider l'origine de ces « nouvelles tumeurs », des chercheurs de l'Université de Californie à San Francisco, en collaboration avec l'Université de Tokyo et l'Agence du cancer de Colombie-Britannique à Vancouver, en ont séquencé les exomes chez 23 patients atteints d'un gliome de bas grade - phase initiale -, puis 11 ans plus tard, lors de récurrences. Dans 43 % des cas, au moins la moitié des mutations présentes dans la tumeur initiale n'étaient pas détectées dans les récurrences. Ce qui suggère que ces dernières ne sont pas le fruit de néomutations mais dérivent souvent de celles à l'origine de la tumeur initiale.

Poussant leur analyse, les chercheurs ont découvert que chez six patients sur un échantillon de dix patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie à base de témozolomide, les récurrences ont suivi un chemin mutagène particulier menant à des tumeurs de haut grade (glioblastomes), dans lequel sont impliquées des voies de signalisation oncogéniques différentes de celles observées dans les tumeurs initiales. Ils ont même identifié une signature moléculaire caractéristique de ces tumeurs induites par la chimiothérapie, qu'ils qualifient d'« hypermutées ». Selon eux, les futures études devront tenir compte de ce risque lié à l'utilisation du témozolomide.

Source : Mutational Analysis Reveals the Origin and Therapy-Driven Evolution of Recurrent Glioma; *Science* 2014; 343 (6167): 189-93 [doi: 10.1126/science.1239947]

3. Révision des standards statistiques

Y a-t-il quelque chose de pourri au royaume de la science ? La question, un brin provocatrice, est néanmoins d'actualité depuis quelque temps, depuis que se multiplient les travaux dénonçant *la difficulté que des chercheurs rencontrent souvent à reproduire les résultats publiés de leurs collègues*. Or la reproductibilité des expériences est une des clés de voûte de cette grande aventure collective qu'est l'entreprise scientifique. Toute la recherche est fondée sur la possibilité de vérifier, de valider ce qu'ont entrepris les autres, de mettre à l'épreuve leurs hypothèses, leurs protocoles, leurs analyses. Ne pas parvenir à retrouver ces résultats, comme c'est manifestement de plus en plus fréquent dans des domaines aussi divers que *la recherche biomédicale, la psychologie, la génétique ou les neurosciences*, c'est saper la crédibilité de ces recherches et, plus largement, de la science. C'en est au point que la détection des erreurs méthodologiques, biais et autres fraudes scientifiques est devenue une discipline à part entière et qu'un site Internet, Retraction Watch, tient le journal des études retirées pour une raison ou pour une autre !

Parmi les causes, énoncées ci-dessus, du phénomène de non-reproductibilité, il s'en trouve une, mal mesurée, qui pourrait surpasser toutes les autres et qui tient à l'aune statistique à laquelle on juge les résultats d'une étude. Pour résumer grossièrement, un article scientifique rend compte d'une expérience, détaille les données recueillies et identifie un phénomène. Afin que la découverte soit jugée valable par la communauté scientifique,

il faut éliminer la possibilité d'un faux positif, c'est-à-dire le fait qu'autre chose que l'hypothèse testée ait produit l'effet mesuré. Et, dans ce processus de validation, l'alpha et l'oméga de l'analyse statistique s'appelle la "valeur p". Dans la plupart des disciplines du vivant, le Graal consiste à obtenir une valeur p inférieure à 5 %, seuil sous lequel on estime que l'effet mesuré est significatif, donc avéré.

Ce seuil de 0,05 (beaucoup plus bas dans les sciences physiques) est une convention de longue date. Or, si l'on en croit le statisticien américain Valen JOHNSON (Texas A&M University), c'est ce seuil qui est probablement à la source de la crise de reproductibilité de la science. Dans un article publié le 11 novembre dans les *Proceedings* de l'Académie des sciences américaine (*PNAS*), ce chercheur a voulu tester la robustesse, la rigueur, de l'approche statistique universellement employée par les scientifiques. Pour ce faire, il l'a comparée avec l'approche dite de l'inférence bayésienne, qui adopte un point de vue différent. Pour schématiser, l'analyse classique explore les données recueillies pour en faire surgir un effet significatif qui ne peut s'expliquer autrement que par l'hypothèse de travail, tandis que l'inférence bayésienne met deux hypothèses en concurrence et évalue les chances que l'une soit vraie par rapport à l'autre, à la lueur des données mais aussi des informations connues au préalable sur le sujet, comme par exemple les résultats d'autres travaux.

On voit bien qu'on ne mesure pas exactement la même chose. Tout le travail de Valen JOHNSON a consisté à rapprocher les deux méthodes pour examiner si leurs critères de validation se recoupaient. Le résultat est fort instructif et pourrait ébranler le paradigme de "la valeur p inférieure à 0,05". A l'aune de l'approche bayésienne, ce seuil est tout simplement insuffisant. Pour résumer, une hypothèse qui passe de justesse sous cette barre n'a en réalité que de 3 à 5 chances contre 1 d'être vraie. Selon le statisticien, il se pourrait donc bien qu'une proportion non négligeable d'études se contentant de ce seuil soit tout simplement fausse. Valen JOHNSON estime qu'en étant optimiste, le phénomène pourrait concerner entre 17 et 25 % des articles en question ! Un taux qui, selon lui, serait cohérent avec la proportion de travaux dont on n'arrive pas à reproduire les résultats.

La seule consolation de cette étude, le seul point positif, est que le problème de non-reproductibilité pourrait bien n'être qu'un problème de méthode statistique et non pas l'indice d'un laxisme et d'une malhonnêteté galopants dans le milieu des chercheurs, poussés à la découverte par la pression de leurs hiérarchies, de la chasse aux budgets, du fameux "publie ou péris" ou de je ne sais quelle course au prestige. Le phénomène pourrait être majoritairement imputé à l'utilisation d'un seuil statistique insuffisant pour valider les résultats des recherches. Valen JOHNSON invite donc le milieu scientifique à une petite révolution méthodologique, à un changement de stratégie, en passant d'un seuil de 5 % à un seuil de 0,5 % voire, pour plus de sécurité, à 0,1 % ! Cela aura évidemment un coût sur les recherches car, pour obtenir pareilles validations, il faudra augmenter sensiblement la collecte des résultats et la taille des échantillons. D'un autre côté, ces coûts pourraient être compensés par la diminution drastique du nombre d'expériences qu'on se casse la tête à reproduire. Enfin, il est un gain symbolique que cette réforme de la valeur p pourrait entraîner : le retour d'une certaine confiance du public dans les résultats de la recherche, ce qui n'a pas de prix.

Source : Revised standards for statistical evidence;

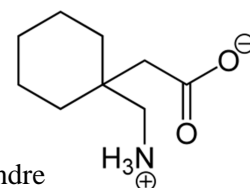
Johnson V.-E.; *Proc Natl Acad Sci* 2013; 110 (48):19313-7 [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1313476110]

Analyse par Pierre BARTHÉLÉMY & Contribution : Alain ASTIER

4. La gabapentine prometteuse dans le sevrage alcoolique

L'antiépileptique apparenté au neurotransmetteur GABA, la gabapentine ou Neurontin[®], a donné de bons résultats dans le sevrage alcoolique, dans un essai clinique mené avec le soutien des NIH chez 150 patients récemment abstinents. L'équipe du Dr Barbara MASON a évalué l'effet de la molécule à dose modérée (900 mg/j) ou élevée (1 800 mg/j) par rapport à un placebo au cours de 12 semaines de traitement. Par rapport au groupe témoin, le groupe gabapentine à dose élevée réussissait deux fois plus à refréner les fortes consommations (45 % vs 23 %), et 4 fois plus à arrêter de boire (17 % vs 4 %). Les sujets traités par l'antiépileptique dormaient mieux, avaient une humeur plus stable et rapportaient moins d'envies irrésistibles de boire (« cravings »).

Les effets observés étaient les mêmes dans le groupe à dose modérée mais dans une moindre mesure.



Pour le Dr MASON, « les bénéfices étaient identiques ou supérieurs à ceux constatés aux traitements autorisés par la FDA (acamprosate, disulfiram, naltrexone) dans le sevrage alcoolique. De plus, c'est le seul traitement capable d'améliorer le sommeil et l'humeur ».

Source : Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial;
Mason B.-J. et al.; *JAMA Intern Med.* 2014; 174 (1): 70-7 [doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11950]

5. Tuberculose : validité du test de détection rapide MTB/RIF (voir lettre n° 13 § 8)

Selon l'Institut de l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, Paris, France : le test Xpert® MTB/RIF offre de nouvelles et importantes possibilités pour le diagnostic des tuberculoses (TB) pulmonaires à microscopie négative et/ou pour l'identification de la résistance à la rifampicine (RMP). Beaucoup de personnes et d'institutions plaident en faveur de sa rapide dissémination et de sa large utilisation. Ce test simple peut être installé pratiquement n'importe où et donne un résultat en quelques heures. Cependant, dans les pays à faibles revenus (LIC), son coût, ses limitations environnementales (électricité régulière et stable, température correcte), les difficultés liées à l'approvisionnement en tests et à la maintenance de l'appareil sont des obstacles majeurs. Tandis qu'il semble être une possible technologie adaptée aux hôpitaux majeurs de référence, des recherches opérationnelles restent nécessaires pour évaluer ce test et mesurer ce qu'il apporte de plus qu'une microscopie de qualité en utilisant différents algorithmes, avant de considérer sa diffusion à un niveau périphérique. En attendant, l'examen microscopique direct devrait rester le test diagnostique initial pour tout patient suspect de tuberculose. Dans la plupart des LIC, la prévalence de la résistance à la RMP parmi les nouveaux cas est très faible ; un test Xpert MTB/RIF indiquant une résistance devra toujours être confirmé par un autre test. Cependant, dans une population à haut risque de résistance (> 15 %), la valeur prédictive positive d'un résultat indiquant une résistance à la RMP est élevée, et est une très bonne approximation pour détecter la TB multirésistante (TB-MDR). Ce test devrait être largement utilisé pour ce diagnostic si, et seulement si, une excellente prise en charge du patient TB-MDR est disponible, à la fois pour des raisons éthiques et pour limiter le développement d'une TB ultrarésistante.

Selon plusieurs autres études de validation du test, celui-ci serait sécurisé, automatisé, facile à utiliser, rapide et fiable. Il permet de confirmer ou infirmer le diagnostic de tuberculose maladie avec une sensibilité variable en fonction de l'origine des prélèvements et de la charge bactérienne conforter ou imposer l'isolement respiratoire et ajuster le traitement le plus rapidement. Tout ceci en dépit d'un coût élevé, qui pose problème dans certains pays.

Sources :

- Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis;
Tortoli E. et al.; *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (2): 442-7 [doi:10.1183/09031936.00176311]
- Do high rates of empirical treatment undermine the potential effect of new diagnostic tests for tuberculosis in high-burden settings? Theron G. et al.; *Lancet Inf Dis* 2014 [doi:10.1016/S1473-3099(13)70360-8]
- Apport de la technique PCR GeneeXpert ans le diagnostic et le traitement de la tuberculose (Test Xpert MTB/RIF) par le Pr Florence Doucet-Populaire du service de bactériologie de l'hôpital Antoine Bécclère, consultable sur : <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI12/2012-JNI-xpert-bk-doucet-populaire.pdf>

6. Leucémie lymphoïde chronique : approbation de l'obinutuzumab par la FDA

Dans un communiqué du 1^{er} novembre 2013, la FDA a approuvé le Gazyva pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

L'approbation de l'obinutuzumab ou Gazyva® (Roche) repose sur un essai randomisé impliquant 781 patients atteints d'un CLL non traité et de score supérieur à 6 sur l'échelle « *Cumulative Illness Rating Scale* » (CIRS) en termes de morbidité compétitive qui définit la présence simultanée de plusieurs pathologies chroniques, avec une clairance de créatinine entre 30 et 69ml /min. Ceux-ci ont reçu comme traitement soit du chlorambucil (protocole 1), soit de l'obinutuzumab et du chlorambucil (protocole 2), soit de rituximab et du chlorambucil (protocole 3). Le critère d'évaluation principal était la survie, sans progression. Les protocoles 2 et 3 donnent de meilleures réponses que le traitement sous chlorambucil seul ainsi qu'une meilleure survie sans progression de la maladie (26,7 pour p2 au lieu de 11,1 pour p1).

En conclusion, la combinaison d'un anticorps anti-CD20 avec une chimiothérapie améliore la survie des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique. Des deux anticorps anti-CD20 l'obinutuzumab est supérieur au rituximab.

Source : Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions; Goede V. *et al.*; *N Engl J Med* 2014; Jan 8 [doi: 10.1056/NEJMoa1313984]

7. Le Xtandi® ou enzalutamide et cancer de la prostate métastatique

Le Xtandi® 40 mg capsule molle (enzalutamide ou MDV3100) est un inhibiteur des récepteurs aux androgènes indiqué dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

Selon l'avis de la Commission de la transparence du 20 novembre 2013, « Xtandi® constitue une alternative à l'acétate d'abiratérone » chez les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel.

Il est également indiqué dans cet avis que « le profil de tolérance de l'enzalutamide comme celui de l'acétate d'abiratérone permet d'élargir leur utilisation à certains patients dont la reprise d'une chimiothérapie ne pouvait être envisagée en raison notamment d'un cumul de toxicité des taxanes. »

L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant qui augmente la synthèse de nombreux enzymes et transporteurs ; par conséquent, il faut s'attendre à des interactions avec des médicaments substrats des enzymes ou des transporteurs couramment utilisés.

Source : Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Critical Review of Enzalutamide; El-Amm J. *et al.*; *Clin Med Insights Oncol.* 2013; 7: 235-245 [doi: 10.4137/CMO.S11670]

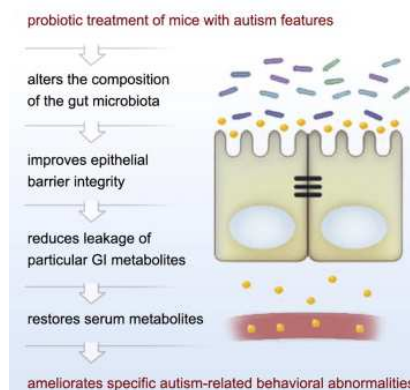
8. À propos de l'autisme

• Un traitement probiotique réduit l'autisme chez la souris

Il a été montré que certains autistes souffraient de constipation et autres problèmes gastro-intestinaux. Au sein même de cette population, certains individus présentent le syndrome de l'intestin perméable qui permet à des composés indésirables d'entrer dans la circulation sanguine. Cherchant à comprendre ces phénomènes, des chercheurs de Caltech (S.-K. MAZMANIAN et P.-H. PATTERSON), le California Institute of Technology, ont étudié les intestins de souris ayant un comportement autiste comme agitées de mouvements répétitifs, imprégnées de tendances asociales et présentant un manque évident de communication.

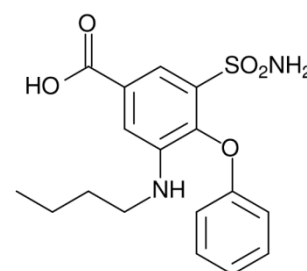
Quelques semaines après leur naissance, on administre durant une semaine *Bacteroides fragilis*, aux nouveau-nés. Les chercheurs ont observés que la paroi intestinale de ces souris était plus dense, et que leur comportement était plus calme, sans ces mouvements répétitifs.

Source : Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neuro-developmental Disorders; Elaine Y. *et al.* ; *Cell* 2013; 155 (7): 1451-63 [doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024]



• Le bumétanide réduit la sévérité des symptômes chez l'autiste

Les observations cliniques antérieures ont montré que les benzodiazepines ciblant le GABA, exacerbent les symptômes de l'autiste probablement par élévation du taux de chlorure et par stimulation du GABA. Lors d'une précédente étude randomisée en double aveugle, les auteurs de cette publication avaient montré que le bumétanide connu pour réabsorber le chlore et réguler la neuro-transmission par le GABA, réduit la sévérité des symptômes chez l'autiste. L'article publié dans Science par ces mêmes auteurs, est le résultat d'un essai pilote ouvert au cours duquel ils ont utilisé l'imagerie par résonance et des tests neuro-psychologiques pour déterminer les effets d'un traitement de 10 mois par le bumétanide, chez des adolescents et de jeunes adultes souffrant d'autisme.



Après le traitement, le score moyen au test CARS (*Childhood Autism Rating Scale*) des enfants traités au bumétanide s'est amélioré de façon significative. La sévérité des troubles autistiques du groupe traité passe du niveau élevé (plus de 36,5) à moyen (moins de 36,5). Aucune différence significative de score n'est observée dans le groupe ayant reçu le placebo.

Selon leurs conclusions, ce traitement améliore la perception d'émotions et active les régions cérébrales impliquées dans le comportement social.

Source : Improving emotional face perception in autism with diuretic bumetanide: A proof-of-concept behavioral and functional brain imaging pilot study;
Hadjikhani N. *et al.*; *Autism* 2013; Dec 16 [doi: 10.1177/1362361313514141]

• Le rôle de l'ocytocine dans le développement de l'autisme

Les chercheurs de l'Institut de neurobiologie de la méditerranée, à Marseille, ont trouvé comment progresser sans choisir *a priori* une théorie plutôt que l'autre : en suivant la piste du chlore. Ils ont travaillé sur deux modèles murins de l'autisme, l'un mimant le syndrome de l'X fragile, une cause génétique de TSA, l'autre une cause environnementale, comme l'injection de valproate de sodium en fin de gestation. Chez les fœtus de ces deux modèles, les chercheurs observent un maintien d'une concentration élevée en chlore dans les neurones au moment de l'accouchement, alors qu'elle chute dans les cellules des animaux témoins. Si les mères gestantes sont traitées avec un diurétique, les souriceaux ne présentent plus de symptômes de TSA, tant au niveau comportemental qu'électrique. Si on bloque l'ocytocine chez les animaux témoins, les souriceaux naissent avec des TSA.

Selon les chercheurs cela démontre l'importance du changement d'action du GABA sous l'influence de l'ocytocine. D'excitateur durant la période prénatale, facilitant ainsi la construction du cerveau, le neurotransmetteur devient inhibiteur après la naissance, sous l'action de l'hormone clé de l'accouchement. L'ocytocine modifie ainsi le travail des transporteurs membranaires du chlore. La concentration intracellulaire de l'ion diminue et le GABA devient inhibiteur. En cas de TSA, l'ocytocine n'agit pas sur la concentration de chlore intracellulaire et les neurones restent dans un état permanent d'excitation.

Ces travaux confortent les résultats d'un essai clinique mené au sein du CHRU de Brest, en collaboration avec l'équipe de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée. Cette étude démontrait que l'administration d'un diurétique à 60 patients âgés de 3 à 11 ans atteints de TSA réduit leurs symptômes. Ces recherches fondamentales et cliniques forment un modèle préliminaire cohérent pour la pathogenèse de l'autisme. Pourtant, les études épidémiologiques sur les accouchements difficiles ne permettent pas de le consolider. En l'absence de test précoce de diagnostic, le potentiel médical de ces recherches reste aussi modéré. Les chercheurs français devront ainsi poursuivre leurs travaux sur la piste du calcium.

Source : Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring;
Tyzio R. *et al.*; *Science* 2014; 343 (6171): 675-9 [doi: 10.1126/science.1247190]

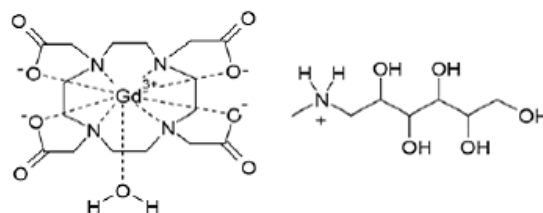
9. Un nouveau complexe du gadolinium approuvé par la FDA : le Dotarem®

La FDA a donné son aval au Dotarem® Guerbet (gadotérate de méglumine), premier produit de contraste macrocyclique et ionique à base de gadolinium aux États-Unis.

Ce produit de contraste à base de gadolinium est indiqué pour l'injection par voie intraveineuse dans le cadre d'examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau, du rachis et de la moelle épinière, chez les adultes et les enfants à partir de deux ans afin de pouvoir détecter et visualiser les zones présentant une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et/ou une vascularisation anormale.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est devenue un pilier de l'imagerie du système nerveux central depuis son introduction, il y a plus de 20 ans. En 2011 aux États-Unis, on estimait à plus de 10 millions, le nombre d'examen d'IRM optimisés avec des produits de contraste, dont environ 60 % destinés à visualiser le système nerveux central.

Selon la Haute Autorité de Santé, le Dotarem® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes de tolérance par rapport aux produits de



contraste à base de gadolinium exposant à un risque élevé (OMNISCAN, MAGNEVIST) ou modéré (MULTIHANCE) de fibrose néphrogénique systémique, selon la classification de l'agence européenne du médicament.

Toutefois, une étude menée auprès de 84 000 patients a conclu que l'acide gadotérique est un agent de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, bien toléré, que ce soit chez des patients à risque ou non, qu'il provoque peu d'effets secondaires et que la qualité des images est bonne, sinon excellente.

Source : Tolerability and diagnostic value of gadoteric acid in the general population and in patients with risk factors: results in more than 84,000 patients; Maurer M. *et al.* ; *Eur J Radiol.* 2012 ; 81 (5): 885-90 [doi: 10.1016/j.ejrad.2011.04.022]

SANTÉ & ENVIRONNEMENT

10. EFSA : nouvelles donnes concernant le bisphénol A

Alors qu'en septembre 2010, l'Agence européenne de sécurité alimentaire (EFSA) finalisait un rapport concluant qu'il n'existait aucune nouvelle donnée scientifique fiable justifiant d'abaisser dose journalière tolérable (DJT) d'exposition au bisphénol A (BPA), peu à peu sous la pression des deux pays pionniers (la France et le Danemark) et des opinions publiques, les autorités européennes acceptèrent d'interdire en 2011 son utilisation dans les biberons puis surtout au printemps 2012, *de procéder à une réévaluation complète des risques liés à l'exposition au BPA.*

En janvier 2014, l'EFSA a présenté la seconde partie du projet d'avis portant sur les risques pour la santé humaine associés à l'exposition au BPA. Une consultation publique de huit semaines a également été lancée, simultanément. Dans ce projet d'avis, l'EFSA a identifié des effets défavorables probables sur le foie et les reins ainsi que des effets sur la glande mammaire, considérés comme étant liés à l'exposition à cette substance chimique. Elle a par conséquent recommandé que la dose journalière tolérable (DJT) soit abaissée, de son niveau actuel de 50 µg/kg pc/jour (ou 0,05 mg/kg pc/jour) à un niveau de 5 µg/kg pc/jour (ou 0,005 mg/kg pc/jour). L'Autorité indique également que des incertitudes persistent sur un certain nombre d'autres dangers pour la santé, considérés comme moins probables. En conséquence, la DJT proposée devrait être établie de façon provisoire, en attendant les résultats des activités de recherche menées dans le cadre du programme national de toxicologie des États-Unis qui devraient apporter des réponses à bon nombre des incertitudes actuelles concernant les effets potentiels du BPA sur la santé. Toutefois, l'EFSA a conclu que *le BPA présentait un risque faible pour les consommateurs* étant donné que l'exposition à la substance chimique se situe bien en dessous de la DJT provisoire.

Source : <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/bisphenol.htm>

11. Conduites addictives chez les adolescents - Une expertise collective de l'Inserm

En France, les niveaux de consommation de certaines substances psychoactives, en particulier l'alcool, le tabac et le cannabis, demeurent élevés chez les adolescents, en dépit des évolutions de la réglementation visant à limiter l'accès des mineurs à ces produits et des campagnes de prévention répétées.

Dans le contexte de l'élaboration du Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives 2013-2017, la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt) a sollicité l'Inserm pour établir un bilan des connaissances scientifiques sur les vulnérabilités des adolescents (âgés de 10 à 18 ans) à l'usage de substances psychoactives dont la consommation est notable chez les jeunes et pour lesquelles un risque de comportement addictif est avéré (alcool, tabac, cannabis), mais aussi aux pratiques identifiées comme pouvant devenir problématiques (jeux vidéo/Internet, jeux de hasard et d'argent). La commande de la Mildt portait également sur l'analyse des stratégies de prévention et d'intervention efficaces pour cette tranche d'âge. Pour répondre à cette demande, l'Inserm a réuni un groupe pluridisciplinaire d'experts en épidémiologie, santé publique, sciences humaines et sociales, addictologie, neurosciences et communication.

Les experts ont notamment constaté une modification des usages et des modes de consommation de certaines substances psychoactives, comme par exemple l'alcoolisation ponctuelle importante qui tend à se développer chez les adolescents. Par ailleurs, ils soulignent la plus forte sensibilité de cette population aux effets

neurotoxiques de l'alcool et du cannabis par rapport aux adultes, ce qui les rend particulièrement vulnérables aux conséquences de la consommation de ces substances.

Quelques chiffres :

alcool : 15 % des garçons et 6 % des filles de 17 ans en consomment régulièrement,

tabac : 8 % des élèves de 4^{ème} et 16 % des élèves de 3^{ème} fument régulièrement,

cannabis : 42 % des adolescents de 17 ans en ont fumé,

5 % présentent un risque d'usage problématique voire de dépendance (7 % / garçons ; 3 % / filles),

risque internet : la prévalence d'utilisation problématique d'Internet par les adolescents de 17 ans seraient de 3 à 5 %.

Source : [Conduites addictives chez les adolescents - Une expertise collective de l'Inserm.](http://presse-inserm.fr/conduites-addictives-chez-les-adolescents-une-expertise-collective-de-linserm/)

<http://presse-inserm.fr/conduites-addictives-chez-les-adolescents-une-expertise-collective-de-linserm/11035/>

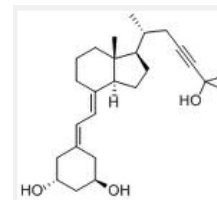
BIOTECH DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

• HYBRIGENICS

Hybrigenics SA (ALHYG) est une société biopharmaceutique focalisée dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments contre les maladies prolifératives et spécialisée dans les services scientifiques dédiés aux interactions entre protéines.

Les résultats pré-cliniques¹ avaient montré que l'inécalcitol, *un puissant agoniste des récepteurs de la vitamine D actif par voie orale*, est 11 fois plus puissant que le calcitriol, le métabolite naturel actif de la vitamine D, pour inhiber la prolifération *in vitro* de la lignée cellulaire LNCaP issue de cancer de la prostate hormono-dépendant humain

Hybrigenics vient de faire le point sur l'étude clinique² de l'inécalcitol dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et a déposé une demande de désignation de médicament orphelin auprès de l'Agence Européenne du Médicament.



Le brevet sur l'utilisation thérapeutique de l'inécalcitol à fortes doses a été définitivement délivré aux États-Unis. De surcroît, en vertu du « *Patent Term Adjustment Act* » américain, il bénéficie de 308 jours supplémentaires au-delà des 20 ans réglementaires à partir de la date de dépôt de la demande de brevet. En pratique, aux États-Unis, tous les traitements avec des doses d'inécalcitol supérieures à 1 mg/jour, quelles que soient les indications, seront la propriété intellectuelle exclusive d'Hybrigenics jusqu'au 22 mars 2031.

Sources :

1. Inecalcitol, an analog of 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$, induces growth arrest of androgen-dependent prostate cancer cells; Okamoto R. *et al.*; *Int. J. Cancer* 2012; 130 (10): 2464-73 [doi: 10.1002/ijc.26279]
2. Inecalcitol, an analog of 1,25D $_3$, displays enhanced antitumor activity through the induction of apoptosis in a squamous cell carcinoma model system. Ma Y. *et al.*; *Cell cycle* 2013; 12 (5): 743-52 [doi: 10.4161/cc.23846]

• THERACLION

En octobre 2013, Theraclion, société spécialisée dans l'équipement médical de pointe dédié à l'échothérapie, a dévoilé de premiers résultats cliniques très positifs dans le traitement des nodules thyroïdiens démontrant ainsi l'efficacité de son appareil, l'Echopulse, pour cette indication.

Des essais pour traiter les nodules thyroïdiens bénins par échothérapie ont été menés sur 20 patients à l'Hôpital Universitaire d'Endocrinologie de Sofia, en Bulgarie. Le traitement a permis de réduire les nodules chez tous les patients. En moyenne, les nodules ont diminué en volume de 52 % six mois après le traitement. Ces premiers résultats ont démontré l'efficacité et l'innocuité de l'échothérapie et ont été présentés lors de la 2^{ème} édition du Focused Ultrasound Symposium qui s'est tenu à Rome les 10 et 11 octobre 2013.

Par ailleurs, de nouveaux résultats obtenus dans le cadre des essais menés dans le traitement des adénofibromes du sein ont confirmé l'efficacité de la technologie.

L'échothérapie est une nouvelle voie thérapeutique non invasive, qui consiste à utiliser des ultrasons de haute intensité (10 000 fois plus élevée que pour une échographie) pour une ablation très localisée sans effraction ou dommages cutanés. Les ultrasons sont concentrés sur une petite zone où l'augmentation de la température

entraîne la nécrose des tissus. Cette précision de traitement évite toute atteinte des tissus sains autour de la lésion. L'échothérapie est une technique qui permet simultanément de visualiser et de traiter un nodule thyroïdien ou une tumeur telle qu'un adénofibrome sans incision et sans cicatrice.

Source : <http://www.france-biotech.org/theraclion-le-specialiste-de-lechotherapie-annonce-de-premiers-resultats-cliniques-tres-encourageants-dans-le-traitement-non-invasif-des-nodules-thyroidien>

* *

*