

HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

Des médicaments sous haute surveillance

Alors que le benfluorex (Mediator®) aurait provoqué au moins 500 décès par dysfonctionnements cardiaques, une étude confirme qu'il pourrait aussi provoquer une hypertension artérielle pulmonaire. Et un anticancéreux présenterait les mêmes risques. La vigilance est donc de mise !

Valvulopathie

Dysfonctionnement des valves cardiaques qui perturbe l'écoulement sanguin intracardiaque.

• Marc Humbert : unité 999 Inserm/ Université Paris-Sud 11, Hypertension artérielle pulmonaire – Physiopathologie et innovation thérapeutique

■ L. Abenhaim et al. *New England Journal of Medicine*, 29 août 1996 ; 335 (19) : 609-16

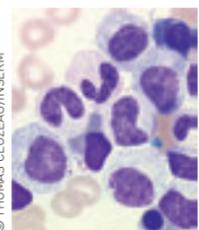
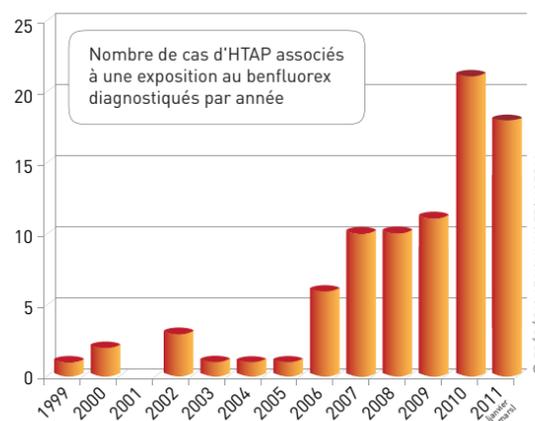
■ R. Souza et al. *European Respiratory Journal*, février 2008 ; 31 (2) : 343-8

■ L. Savale et al. *European Respiratory Journal*, 20 avril 2012 (en ligne) doi : 10.1183/09031936.00188611

■ D.M. ontani et al. *Circulation*, 1^{er} mai 2012 ; 125 (17) : 2128-37

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)* est une maladie rare, dont les symptômes, surtout au début, sont peu spécifiques : essoufflement à l'effort et fatigue. Difficile donc de la déceler : « *Les patients diagnostiqués le sont souvent après deux ou trois ans de symptômes* », déclare Marc Humbert (☛), directeur de l'unité HTAP – Physiopathologie et innovation thérapeutique, dans le service de pneumologie de l'hôpital Bicêtre (AP-HP), labellisé « centre national de référence de l'HTAP ». Pourtant, l'évolution de cette maladie mortelle peut être contrecarrée. Les réseaux de surveillance (le Réseau français d'HTAP, le Centre national de référence des hypertensions pulmonaires sévères de l'adulte et de l'enfant, le Registre national des HTAP) ont ainsi toute leur importance. C'est grâce à eux que l'unité de Marc Humbert a pu mettre en évidence l'association de cas

d'HTAP avec l'exposition au benfluorex. Ce nom ne vous dit rien ? C'est pourtant la molécule incriminée dans le Mediator®, qui défraye la chronique à cause des valvulopathies (☛) qu'il a provoquées. Initialement mis sur le marché comme antidiabétique, ce médicament a été largement détourné et prescrit comme coupe-faim. Ce service de pneumologie clinique dirigé par Gerald Simonneau n'en est d'ailleurs pas à son coup d'essai : il avait déjà contribué au retrait en 1997 de l'Isoméride et du Pondéral, des anorexigènes à base de fenfluramines. Publiés dans le *New England Journal of Medicine*, leurs travaux de l'époque alertaient sur les risques de complications cardiopulmonaires graves. « *Dans notre centre, le premier cas d'HTAP associé à la prise de benfluorex a été identifié en 1999. Et jusqu'en février 2012, 129 cas ont pu l'être par le réseau français, rappelle le chercheur. Un quart des patients avait également été exposé à la fenfluramine ou à la dexfenfluramine avant*



Leucémie

Mieux orienter la thérapie

L'Azacitidine a changé le pronostic des patients atteints de certaines leucémies et qui ne peuvent pas suivre de chimiothérapies intensives. Cependant une majorité d'entre eux deviennent rapidement réfractaires au traitement, ce qui diminue leur espérance de vie. Identifier au plus tôt des facteurs prédictifs de résistance à ce médicament permettrait de les orienter vers une alternative thérapeutique. Au terme de l'essai clinique mené par Thomas Cluzeau (☛), sous la direction de Patrick Auberger (☛), le gène BCL2L10 a prouvé son implication dans la résistance à l'Azacitidine. Et, après confirmation, il pourrait donc faire l'objet d'un dépistage systématique lors du diagnostic de ces leucémies. G. E.

• Thomas Cluzeau, Patrick Auberger : unité 1065 Inserm/Université de Nice Sophia Antipolis, Centre méditerranéen de médecine moléculaire (C3M)

■ T. Cluzeau et al. *Oncotarget*, 2012 ; 3 (4) : 490-501

Grossesse

Infections vaginales et risques de prématurité

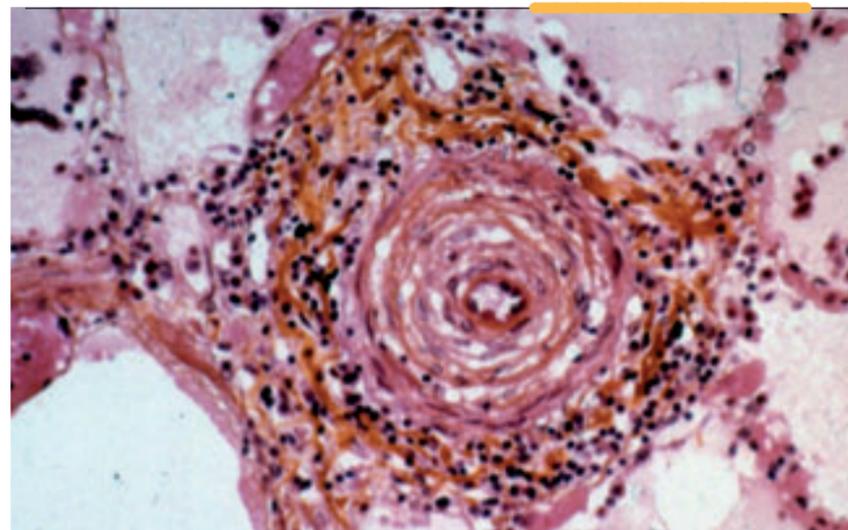


La vaginose bactérienne, dérèglement de la flore vaginale, est une infection relativement bénigne qui peut cependant provoquer des naissances avant terme. Afin de mieux comprendre les causes de cette maladie,

l'essai PREMEVA, dirigé par Damien Subtil (☛) à l'unité Inserm 953, a permis de tester pour cette infection 14 193 femmes enceintes de moins de 14 semaines, en France. Au final, les taux d'infections relevés étaient inférieurs à ceux des autres pays mais les facteurs de risque demeurent cependant les mêmes : jeune âge, faible niveau d'éducation et consommation de tabac durant la grossesse. Autant de points à prendre en compte pour éviter des accouchements prématurés. G. E.

• Damien Subtil : unité 953 Inserm/Université Pierre-et-Marie Curie, Recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants

■ D. Desseauve et al. *Eur J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, juillet 2012 ; 163 (1) : 30-4



L'hypertrophie concentrique de la paroi interne de cette artère (lésion en « bulbe d'oignon ») est caractéristique de l'HTAP.

1997. Cette exposition multiple à différents coupe-faim a rendu l'analyse complexe », reconnaît Marc Humbert. Mais les anorexigènes ne sont pas les seuls médicaments à induire une HTAP. Un anticancéreux, le dasatinib (Sprycel®), aussi. C'est ce que révèle une autre étude dirigée par le scientifique. « *Entre novembre 2006, date à laquelle le dasatinib a été mis sur le marché, et le 30 septembre 2010, nous avons repéré neuf patients traités par ce médicament présentant une HTAP.* » Or, « *si le Mediator n'était pas d'une grande utilité thérapeutique, le dasatinib, lui, a une efficacité prouvée dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques* », précise Marc Humbert. Il est généralement prescrit en deuxième intention quand ce cancer du sang a résisté au premier

traitement à base d'imatinib (Glivec®), un autre inhibiteur de tyrosine kinase (☛). « *La médiatisation autour du Mediator a certainement accru la vigilance des méde-*

“ Tout essoufflement inexplicable doit être expliqué. ”

cins, sensibilisés aux effets secondaires, et facilité ces diagnostics. » Mais pour Marc Humbert, il faut continuer à renforcer la communication entre pneumologues et oncologues, avec un message principal : « *Tout essoufflement inexplicable doit être expliqué.* » Une note d'espoir pour les patients traités par le dasatinib et qui auraient développé une HTAP ? L'effet semble réversible : après l'arrêt, l'état s'améliore. ■ Julie Coquart

* Voir S&S n°8, p. 8

Quels mécanismes de toxicité artérielle pulmonaire ?

Seule une minorité des sujets exposés au facteur de risque médicamenteux développera une HTAP, soulignant de probables susceptibilités individuelles encore mal comprises. Les dérivés de la fenfluramine (fenfluramine, dexfenfluramine et benfluorex) sont des molécules aux propriétés voisines. Métabolisées dans le corps, elles conduisent à la production de norfenfluramine. C'est cette dernière qui favoriserait la survenue de valvulopathies et plus rarement d'HTAP par son action sur les récepteurs de la sérotonine. Quant au dasatinib, il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase dont les cibles sont nombreuses. Parmi celles-ci, des données récentes indiquent que certaines sont importantes pour la physiologie vasculaire.

Tyrosine kinase

Les TK sont des enzymes qui catalysent le transfert d'un groupe phosphate sur l'acide aminé tyrosine d'une protéine. Elles jouent un rôle essentiel dans la multiplication cellulaire.

Hépatite B

Deux nouveaux traitements confirmés

Dans le monde, 370 millions d'individus sont porteurs du virus de l'hépatite chronique B. C'est dire l'importance des traitements de première intention. Or, Stanislas Pol (☛) et Pietro Lampertico viennent de démontrer,

Analogues de nucléosides

Antiviraux utilisés pour la prévention de la réplication virale dans les cellules infectées

dans des essais de phase 3, que l'entécavir, et le ténofovir, deux analogues de nucléosides (☛), se révèlent extrêmement efficaces et sont très bien tolérés par les patients. Des résultats confirmés par des études en « conditions réelles ». Six, dont cinq d'entre elles sur plus de quatre ans, ont permis de mettre en évidence les excellentes performances de

l'entécavir. Et deux autres études, d'une durée allant jusqu'à 21 mois, ont fourni des résultats du même tonneau pour le ténofovir. Ces investigations marquent un tournant dans la connaissance des effets des thérapies par les analogues de nucléosides. P. N.

• Stanislas Pol : unité 1016 Inserm/ Université Paris Descartes, Institut Cochin, EMC – Régénération, pléiade et sénescence dans la pathophysiologie hépatique

■ S. Pol et P. Lampertico, *Journal of Viral Hepatitis*, juin 2012 ; 19 (6) : 377-86

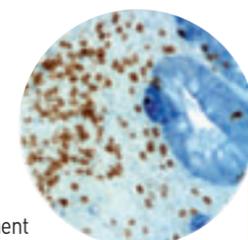
Cancer colorectal

La preuve par le sang

Alors que la biopsie, directement réalisée au sein de la tumeur, demeurerait le seul moyen de caractériser un cancer colorectal, Alain Thierry (☛), de l'Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, a révélé, lors du 48^{ème} congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* en juin dernier, une nouvelle méthode d'une simplicité étonnante : le prélèvement sanguin ! L'analyse de l'ADN libéré par les cellules tumorales et qui circule dans le sang suffit en effet à déterminer les mutations génétiques impliquées dans ce cancer et donc ses capacités à métastaser. INTPLEX, c'est le nom du test, tout aussi fiable que la biopsie, moins invasif et potentiellement applicable à d'autres cancers. G. E.

• Alain Thierry : UMR3145 CNRS, Modélisation et ingénierie des systèmes complexes biologiques pour le diagnostic (Sysdiag)

■ A. Thierry et al. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 2012 (suppl) : abstract 10505



Lymphocytes CD8+ (marron), prédictifs de survie lors d'un cancer colorectal (en bleu)

MORTALITÉ MATERNELLE

La France peut mieux faire

Dans notre pays, plus de 70 femmes meurent chaque année en donnant la vie. Une comparaison entre les pays d'Europe permet de préciser nos atouts et nos faiblesses face à des tragédies dont la moitié pourrait être évitée.



© BURGER/PHANIE

- Marie-Hélène Bouvier-Colle : Unité 953 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie, Recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants
- Rapport de l'UNFPA (mai 2012) Trends in Maternal Mortality, 1990 to 2010. www.unfpa.org/public/home/mothers/MMEEstimates2012
- M.-H. Bouvier-Colle et al. BJOG, juin 2012, 119(7) : 880-890
- J. Belghiti et al. BMJ Open, dec 2011, en ligne DOI:10.1136/bmjopen-2011-000514
- M. Saucedo et al. BEH, 19 janv 2010, 2-3 : 15-18

En Europe, le nombre de décès maternels varie entre 29,7 pour 100 000 naissances en Estonie et deux seulement pour la Suède ou la Grèce. La France, quant à elle, se situerait dans la moyenne (7,0), tout comme le Royaume-Uni (7,7). Cette mortalité maternelle prend en compte les décès de femmes pendant la grossesse, à l'accouchement ou au cours des 42 jours suivant celui-ci, pour une cause liée ou aggravée par la grossesse, mais ni accidentelle ni fortuite. Ces chiffres résultent des travaux menés par Marie-Hélène Bouvier-Colle (☛), dans le cadre du groupe Euro-Peristat

qui a pour but de surveiller et d'évaluer la santé périnatale en Europe. « *Mais ces ratios fondés sur les données d'état civil sont trompeurs car ils sont en moyenne sous-estimés de 20 à 50 %. Ils montrent surtout l'importance de mettre en place des systèmes renforcés d'étude de la mortalité maternelle comme c'est le cas en France, au Royaume-Uni ou encore aux Pays-Bas* », souligne l'épidémiologiste qui a créé, dès 1996, l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM) (☛).

« Nous avons un défaut dans la prise en charge des complications »,

Pourquoi des disparités régionales ?

Les Franciliennes ont un risque 1,7 fois plus élevé de mourir en couches que les Parisiennes, selon l'Institut de veille sanitaire. « *Ni l'âge, ni la nationalité des femmes n'expliquent en totalité ce sur-risque. Dans cette région, il existe un véritable problème d'organisation des soins, notamment au niveau du transfert des patientes d'un établissement à l'autre* », déplore Marie-Hélène Bouvier-Colle. Cette particularité régionale se retrouve-t-elle aussi pour les femmes qui ont frôlé la mort en donnant la vie ? Lancée en 2011, l'étude EPIMOMS devrait y répondre. Coordonnée par l'Inserm, en lien avec les réseaux de santé périnatale, elle va étudier les complications maternelles sévères pouvant apparaître chez 200 000 femmes enceintes dans 6 régions françaises (Alsace, Auvergne, Basse-Normandie, Île-de-France, Lorraine, Rhône-Alpes). Quels étaient leurs facteurs de risques ? Comment ont-elles été prises en charge ? L'objectif est notamment de développer un outil d'alerte qui pourrait permettre aux différents services d'obstétrique une meilleure réactivité.

☛ M Saucedo et al BJOG 2012 ; 119 :573-681

Ainsi, en France, le taux corrigé de mortalité maternelle est estimé actuellement entre 8 et 12 décès pour 100 000 naissances. De quoi décèdent ces femmes en Europe ? D'un pays à l'autre, les causes peuvent varier. En France, 88 % des décès seraient liés directement à la grossesse et à l'accouchement, avec en tête les hémorragies obstétricales (18 % des cas), suivies des embolies amniotiques (☛) (14 %), des thromboembolismes (☛) (14 %) ou des complications de l'hypertension artérielle (14%). Au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, les hémorragies ne représentent respectivement que 6 % et 9 % des causes de décès. « *En France, nous avons un défaut dans la prise en charge de ces complications, et les décès qu'elles entraînent sont évitables à 90 % !, insiste Marie-Hélène Bouvier-Colle. Mais ce n'est plus tant le retard au diagnostic qui est patent, et qui avait été mis en exergue dans les premières analyses du comité d'experts de la ENCMM, que les erreurs thérapeutiques et l'inadéquation des soins.* » Son équipe a pu montrer que

l'administration mal maîtrisée d'ocytocine (☛) pour accélérer le travail pendant l'accouchement peut augmenter jusqu'à 5,7 fois le risque d'hémorragies graves, si elle n'est pas suivie d'une nouvelle injection de produit juste après la naissance. Par le passé, ses travaux avaient conduit à l'obligation d'avoir des dépôts de sang à proximité immédiate des maternités. Pour faire face rapidement à tout incident. ■ Gaëlle Lahoreau

☛ www.europeristat.com

ENCMM

L'objectif de cette enquête est le suivi des taux et l'analyse des causes de mortalité maternelle, mais aussi d'évaluer la qualité des soins et de faire des recommandations au ministère de la Santé.

Embolie amniotique

Pendant l'accouchement, une partie du liquide amniotique peut passer dans la circulation sanguine. Des amas de substances peuvent alors migrer jusqu'aux artères pulmonaires et les obstruer.

Thromboembolisme

Obstruction d'un ou plusieurs vaisseaux par un caillot sanguin

Ocytocine

Hormone sécrétée pendant l'accouchement et qui le favorise.

Nutrition

L'étiquette, c'est la carotte !



© N-MEDIA-IMAGES/FOTOLIA

L'étiquetage a-t-il une influence sur les choix alimentaires des 8-11 ans ? C'est ce qu'ont voulu savoir Agnès Giboreau (☛) et une équipe issue d'univers publics et privés en soumettant aux enfants des plats de carottes ou de brocolis préparés de manière traditionnelle ou nouvelle, avec ou sans étiquetage. Sans information particulière sur les plats, les écoliers ont opté autant pour la présentation familière que pour celle qui était originale. En revanche, ils ont privilégié les recettes inédites de carottes lorsque l'information de la nouveauté était délivrée. Sale quart d'heure pour le brocoli qui, même auréolé d'une étiquette « nouvelle recette », a été boudé ! P. N.

- Agnès Giboreau : unité 1028 Inserm/Université Claude-Bernard Lyon 1, Centre de recherche en neurosciences de Lyon
- D. Morizet et al. Appétite, 1^{er} juin 2012 (en ligne) doi: 10.1016/j.appet.2012.05.030

HYPERTENSION

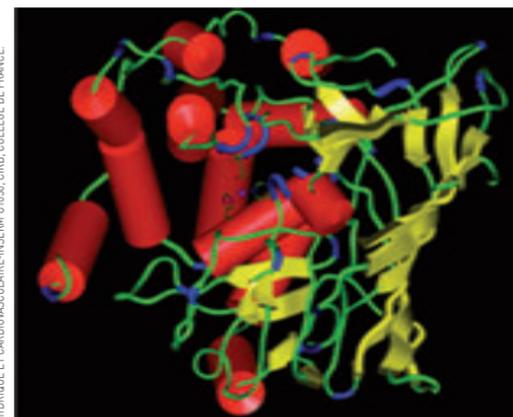
Le RB150 fait pression sur la tension

Ce nouveau médicament contre l'hypertension, qui a déjà prouvé son efficacité chez l'animal, vient d'entrer en essai clinique sur l'homme. Premiers résultats attendus en 2013.

L'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires qui touche environ un quart de la population adulte. Les traitements actuels combinent souvent plusieurs médicaments agissant sur les vaisseaux, le cœur et le rein. Toutefois ils se révèlent insatisfaisants pour les patients avec une hypertension difficile à contrôler et un taux de rénine bas, une enzyme généralement ciblée par les traitements. Le RB150, fruit de la collaboration étroite entre deux laboratoires de l'Inserm, constituerait une alternative thérapeutique novatrice pour pallier ce problème. En agissant directement dans le cerveau, il permettrait, sans avoir recours à plusieurs médicaments, de contrôler simultanément tous les acteurs vasculaires.

- Catherine Llorens-Cortes : unité 1050 Inserm/Collège de France, Neuropeptides centraux et régulations hydrique et cardiovasculaire.
- Bernard Roques : unité 1022 Inserm/Université Paris Descartes

© CATHERINE LLORENS-CORTES, LAB. NEUROPEPTIDES CENTRAUX ET RÉGULATIONS HYDRIQUE ET CARDIOVASCULAIRE, INSERM U1050, CIBR, COLLÈGE DE FRANCE



L'aminopeptidase A, enzyme qui donne naissance aux angiotensines III (modèle 3D).

Et c'est là qu'intervient l'équipe de Bernard Roques (☛) à l'unité de Pharmacologie chimique et génétique et d'imagerie à Paris, qui conçoit le premier inhibiteur spécifique et sélectif de cette enzyme. Les premiers essais par injection directe dans le cerveau de rats hypertendus montrent une normalisation de la pression artérielle durant plusieurs heures. Les chercheurs se sont alors lancés dans le développement d'un médicament administrable par voie orale, le RB150. Là encore, les résultats sont au rendez-vous : le RB150 passe les barrières de l'organisme et pénètre dans le cerveau. Il bloque alors l'activité du SRA cérébral et diminue la pression artérielle de rats hypertendus pendant plusieurs heures. Ces découvertes brevetées par l'Inserm ont suscité l'intérêt de la société Quantum Genomics qui a coordonné l'ensemble des études précliniques réglementaires. Suite à l'avis favorable de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'entreprise de biotechnologies a récemment lancé le premier essai clinique sur des volontaires sains (☛), un essai de phase 1. Les premiers résultats seront disponibles au cours de l'année 2013. ■ Simon Pierrefixe

Peptide

Un peptide est un enchaînement d'acides aminés. L'assemblage de plusieurs peptides forme une protéine.

Volontaire sain

Personne en bonne santé acceptant de participer à une étude clinique afin de tester la tolérance et l'absence d'effets secondaires d'un médicament.

☛ www.europeristat.com