



# 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° 25

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

AVIESAN – dernières informations.

### Innovations scientifiques et thérapeutiques

1. Hypertension artérielle et autisme (F)
2. Translarna®, le premier d'une nouvelle classe de médicaments interférant avec la traduction de l'ARN. Une innovation aux multiples implications (C)
3. Une avancée technologique très innovante en termes de cultures microbiennes : la découverte d'un nouvel antibiotique, la teixobactine (F)
4. Ebola : un premier modèle d'infection chez la souris (F)
5. Mécanisme d'action du paracétamol (F)
6. Maladie de Parkinson : choix du traitement initial (C)
7. L'Avastin® pour le traitement du cancer de l'ovaire résistant au traitement à base de platine. (C)
8. Une microchip pour détecter le diabète de type 1 (F)
9. Un biomarqueur épigénétique pour éviter des chimiothérapies inutiles (F)
10. Triheptanoïne et maladie de Huntington (F)

### Santé & Environnement

11. Pas de médicaments vétérinaires pour traiter les poux des enfants
12. L'Autorité européenne blanchit provisoirement le Bisphénol A, au bénéfice du doute

### Biotechs

*HiFiBio - NANOBACTÉRIES*

## Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation

### AVIESAN informations

**Les 18 et 19 décembre 2014 à Paris 13e** (Université Paris-Diderot, Amphithéâtre Buffon, 15 rue Hélène Brion) ont eu lieu deux jours consacrés à la **Circulation Métabolisme Nutrition ITMO (CMN)** et aux **Technologies pour la Santé (TS)**

**Objectifs** : présenter des exemples d'innovations thérapeutiques réussies dans les domaines de recherche couverts par l'ITMO CMN, faire mieux appréhender aux chercheurs le potentiel de leurs recherches pour l'innovation et les informer sur le parcours qui conduit à la valorisation de leurs résultats

Les **du 8 au 9 décembre 2014 à Paris 13e** (grand auditorium de la Bibliothèque nationale de France), **Organisé par les** Instituts thématiques multi-organismes (ITMO) Santé publique et Neurosciences, a eu lieu une rencontre sur le thème :

**Thème** : "Santé mentale, addiction et environnement"

Les deux programmes sont chargeables sur <https://itneuro.aviesan.fr/Local/itneuro/files/137/programme.pdf>

## Innovations scientifiques et thérapeutiques

### 1 Hypertension artérielle et autisme.

Des chercheurs américains ont mis au jour un lien possible entre la pré-éclampsie, maladie fréquente de la grossesse, associée à une hypertension artérielle, et le risque d'avoir un enfant autiste. C'est ce que suggère une étude qui vient d'être publiée dans le *Journal of the American Medical Association, Pediatrics*.

Maladie de la grossesse, la pré-éclampsie survient le plus souvent pendant la seconde moitié de la grossesse. Elle est caractérisée par une hypertension, une augmentation significative des taux de protéines dans les urines associée à la survenue d'œdèmes.

Cheryl Walker, de l'Université de Californie, Davis, et ses collaborateurs, ont découvert que les enfants dont les mères étaient atteintes par cette pathologie, lorsqu'elles les portaient, avaient un risque doublé de développer des troubles autistiques par rapport aux autres.

L'étude réalisée par Walker et ses collaborateurs a porté sur plus de mille enfants âgés de deux à trois ans, nés dans le nord de la Californie, dont les mères avaient toutes souffert de pré-éclampsie, afin de déterminer les risques génétiques et environnementaux qui pourraient influencer quant aux risques de développer un autisme. Au sein de ce groupe, 500 garçons et filles étaient autistes et 200 étaient atteints de retards de développement sans autisme. Les 350 autres enfants étaient sans pathologie.

C'est la première fois qu'une étude montre un lien significatif entre autisme, retard mental, et pré-éclampsie. Selon cette étude, cela pourrait notamment être expliqué par l'impact, sur le cerveau du fœtus, de certains mécanismes résultant de la pré-éclampsie, telles que les limitations d'apports en nutriments et en oxygène qui entraînent un stress oxydatif, provoquant la libération de protéines dans le sang de la mère et donc, dans celui du futur nouveau-né.

## **2. Translarna®, le premier d'une nouvelle classe de médicaments interférant avec la traduction de l'ARN. Une innovation aux multiples implications.**

*L'Agence européenne du médicament a donné, le 23 mai dernier, un avis favorable en vue de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du Translarna®, pour une maladie rare, la myopathie de Duchenne. Ce traitement, dit de « translecture de codons STOP » concerne 13% des malades (et 10% de l'ensemble des personnes atteintes de maladies rares et présentant une mutation STOP, elles sont environ 300 000 en France !) constitue le premier traitement à visée thérapeutique s'adressant directement à un mécanisme génétique responsable de la maladie et le premier médicament ciblant le ribosome eucaryote en tant que structure intacte.*

Conçu par le laboratoire américain PTC Therapeutics, le Translarna® (Ataluren)<sup>1</sup> se présente sous la forme de granulés pour suspension buvable dont la prise régulière permet aux muscles de produire une protéine dystrophine quasi normale et de conférer progressivement une protection des fibres musculaires. Le Translarna® sera provisoirement autorisé pour les malades âgés de plus de 5 ans, n'ayant pas perdu la marche et dont le profil correspond aux critères d'inclusions des essais cliniques. Selon le même principe, PTC Therapeutics ambitionne de commercialiser le Translarna pour la mucoviscidose. Potentiellement 10% des malades atteints de maladies rares sont éligibles à cette approche thérapeutique (on estime à 7% de la population les personnes concernées par une des plus de 7000 maladies rares).

### **Cette nouvelle est intéressante à plus d'un titre :**

La mutation STOP est une mutation non-sens correspondant à un signal de fin de gène prématuré, ce qui conduit à l'absence de la protéine (ici la dystrophine pour la myopathie de Duchenne ou le CFTR pour la mucoviscidose) ou sa traduction en très faible quantité et non-fonctionnelle. En se liant de manière spécifique au ribosome il permet « d'ignorer » sélectivement les séquences STOP prématurées présentes sur l'ARN messager (pas les STOP normaux de fin de gènes). Interférer avec le fonctionnement ribosomal est une piste extrêmement riche en applications. Après la levure<sup>2</sup>, le ribosome humain est en passe d'être cristallographié et ces travaux ouvrent la voie à l'identification de nouvelles molécules très ciblées (par exemple, des antibiotiques moins toxiques, capables d'interférer avec le ribosome bactérien sans toucher le ribosome humain). Favoriser, inhiber ou modifier ainsi la traduction de protéines d'eucaryotes est envisagé par exemple pour les maladies à prion<sup>3</sup> ou le cancer.

Un autre enseignement de l'aventure du Translarna® réside dans le prix exorbitant (des centaines de millions d'euros par an et par patient) que compte en obtenir PTC Therapeutics, pour lequel une ATU lui a été délivré en France en juillet 2014, et qui fait sérieusement hésiter plus d'une agence de santé. Un autre frein potentiel à l'innovation qui demande une réflexion en profondeur des politiques de prix des médicaments.

En dépit de ce « chiffon rouge », l'ANSM a accordé une ATU de cohorte accompagnée d'un protocole thérapeutique et de recueil d'information qui permettra la surveillance des patients traités. Cette procédure permet ainsi, notamment aux malades ayant participé à l'essai, de poursuivre leur traitement sans perte de bénéfice.

Un autre sujet de préoccupation tient dans la restriction d'utilisation du produit. Ce médicament est pour l'instant réservé aux enfants de 5 ans qui peuvent encore marcher. Cela s'explique par la coïncidence avec les critères d'inclusions appliqués dans les essais cliniques. Cependant, compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie, le Translarna® pourrait être appliqué aux malades ayant aussi perdu la marche, ce que ne reconnaissent pas aujourd'hui les agences de santé. La question d'une stratification des malades au sein d'un groupe déjà restreint d'une maladie rare interpelle aussi bien sur le plan éthique que scientifique.

### **Sources :**

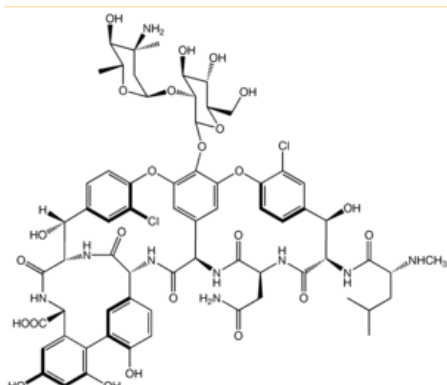
1. Ryan NJ. Ataluren: First Global Approval. Drugs 2014 ; Sep 6. [Epub ahead of print]
2. Garreau de Loubresse, *et al.* Structural basis for the inhibition of the eukaryotic ribosome. Nature 2014; 513(7519): 517-22.
3. Pang Y, *et al.* The antiprion compound 6-aminophenanthridine inhibits the protein folding activity of the ribosome by direct competition. J Biol Chem. 2013; 288(26) 19081-9.

### 3. Une avancée technologique très innovante en termes de cultures microbiennes et la découverte d'un nouvel antibiotique, la teixobactine.

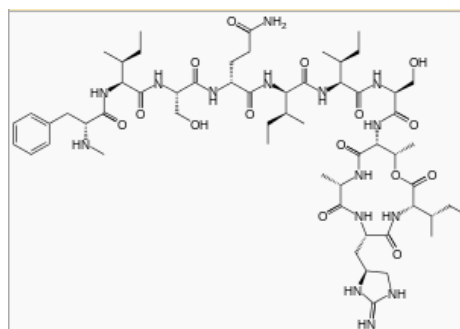
Afin d'élargir le champ d'investigation des produits naturels antimicrobiens, des chercheurs américains de l'université de Boston, ont développé une technologie très innovante pour cultiver des microorganismes du sol, considérés jusqu'ici non cultivables.

La notion de concept de microorganisme viable mais non cultivable est née lors de la découverte du *Vibrio cholerae* dans des collecteurs d'égouts dans le sud du Comté de Kent au Royaume Uni. En dépit du fait que la plupart des souches n'étaient pas toxigènes), cette découverte était plutôt perturbante. Trois ans plus tard, cette même bactérie était retrouvée dans la baie de Chesapeake dans l'Etat du Maryland. Ces chercheurs ont alors montré que cette bactérie et *Escherichia coli*, incubés dans de l'eau de mer artificielle, restaient viables mais avaient perdu la capacité de former des colonies sur des milieux de culture. Depuis, la liste des bactéries viables mais non cultivables n'a cessé de s'allonger avec *Salmonella enteritidis*, *Shigella sonnei* et *Legionella pneumophila*. La liste s'est encore allongée avec des pathogènes comportant cette caractéristique complexe s'est allongée avec des germes issus de l'environnement.

La technologie développée en collaboration avec NovoBiotic Pharmaceutical repose sur l'utilisation de chambre de diffusion placée dans l'environnement naturel du microbe, le sol, et au sein de laquelle la bactérie estensemencée [1]. Une version miniaturisée portant le nom de « iChip » permet ainsi, l'isolement et la culture de nouveaux microbes, en une seule étape. Un premier antibiotique portant le nom de teixobactine vient ainsi d'être isolé [2] de *Eleftheria terrae*. au sein de la firme NovoBiotic Pharmaceuticals qui exploite le procédé. Ce composé est intéressant à plus d'un titre : il s'agit d'un nouvel antibiotique actif au niveau de la paroi cellulaire des bactéries par un mécanisme différent de celui de la vancomycine et de son analogue semi-synthétique, la dalbavancine ; il est très actif vis-à-vis des bactéries Gram positives type MRSA, entérobactéries et *Clostridium difficile*. Chez la souris, on retrouve cette forte activité sur les infections générales et graves (sepsis) dues au *Staphylococcus aureus* et résistantes à la méthicilline, et sur les infections pulmonaires dues au *Streptomyces pneumoniae*.



Vancomycine



Teixobactine

Sources :

1. Kaeberlein T, *et al.* Isolating "uncultivable" microorganisms in pure culture in a simulated natural environment. *Science* 2002 ; 296(5570):1127-9.
2. Ling LL, *et al.* A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* 2015; 517(7535):455-9.

### 4. Ebola : Un premier modèle d'infection, obtenu chez les souris.

Une équipe de l'université de Washington vient de reproduire chez la souris infectée par le virus Ebola, les mêmes symptômes que chez l'homme. Selon La Recherche « C'est une étape clé pour la recherche, car jusqu'à présent, lorsque les chercheurs inoculaient le virus à des souris de laboratoire, celles-ci mouraient sans produire la fièvre hémorragique ou les autres symptômes classiques chez les humains. Les virologues étaient obligés de travailler sur des macaques ou des cochons d'Inde. « *Ce qui pose des problèmes d'ordre éthique et économique.*

Cette étude a montré que des souris du « Cross collaborative panel », le panel étant l'ensemble des diverses souches recombinantes consanguines provenant d'un même croisement initial, exhibaient les divers phénotypes de la maladie après infection par le virus Ebola, modifié pour la Souris. Ces phénotypes vont de la résistance à la létalité en passant par la fièvre hémorragique sévère caractérisée par une augmentation du temps de coagulation jusqu'à 100% de mortalité. L'inflammation s'accompagne de perméabilité vasculaire et d'activation endothéliale, et la résistance à l'infection létale est liée à l'induction de la différenciation des lymphocytes et à l'adhésion cellulaire. Ces données montrent que le potentiel génétique détermine la sensibilité de l'individu vis-à-vis de la fièvre hémorragique due à l'Ebola.

Source : Rasmussen *et al* Host genetic diversity enables Ebola hemorrhagic fever pathogenesis and resistance. *Science* 2014; 346 (6212): 987-91.

## 5. Mécanisme d'action du paracétamol.

Comme on le sait, le paracétamol est transformé dans le foie en para-aminophénol. Ce que l'on sait peut-être moins, c'est que ce dernier, qui peut passer la barrière hémato-encéphalique, se combine avec l'acide arachidonique pour former un acide gras, l'arachidonoylaminophenol ou AM404, Ce dernier agit alors sur des récepteurs TRPV1, situés à la surface des neurones et impliqués dans la modulation de la douleur. Par ailleurs, le composé AM404 appartient à une famille de molécules connues pour exercer une activité antalgiques en inhibant les canaux calciques  $Ca_v3.2$ . Ceci a été confirmé par une série de travaux menés au sein de l'unité INSERM Neuro-Dol de Clermont-Ferrand sur des souris déficientes en ces canaux. Le blocage de ces canaux pourrait renforcer l'effet antalgique du paracétamol.

Source : Kerckhove N, *et al*.  $Ca(v)3.2$  calcium channels: the key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol. *Pain*. 2014; 155(4):764-72.

## 6. Maladie de Parkinson : choix du traitement initial

Il est bien connu que le passage de la pharmacologie expérimentale à la clinique peut affecter lourdement le destin d'une molécule. L'une des interrogations porte sur la comparaison d'efficacité thérapeutique par rapport aux molécules introduites antérieurement. Le problème est de savoir sur quelles bases cette comparaison peut-elle être effectuée.

Une publication récente rapporte les résultats d'une telle étude comparative. Elle a été effectuée entre fin 2000 et fin 2009 en portant sur 1620 patients atteints de la maladie de Parkinson. Dès le diagnostic, leur traitement initial a comporté soit la levodopa, soit un agoniste dopaminergique soit un inhibiteur de la Monoamine Oxydase B qui réduit la dégradation de la dopamine endogène. L'évaluation finale a été faite au bout de 3 ans. Les critères retenus se regroupaient en trois catégories :

- amélioration de la mobilité des patients en utilisant une échelle comportant 39 déterminants,
- évaluation de l'amélioration de la qualité de vie,
- rapport coût/efficacité.

En conclusion :

- le traitement initial avec un inhibiteur de la MAO B apparaît aussi efficace que celui d'un agoniste dopaminergique,
- par comparaison avec l'effet d'un inhibiteur de la MAOB, le traitement avec la lévodopa procure un bénéfice légèrement supérieur et persistant en terme de mobilité.

Ainsi, depuis l'introduction de la dopathérapie dans le traitement de la maladie de Parkinson, la seule avancée serait représentée par la mise en œuvre de la stimulation cérébrale profonde avec comme cible préférentielle le noyau subthalamique. Comme le discute l'article de MR.DeLong, il est envisagé de ne pas retenir l'âge comme critère d'inclusion.

Sources:

- Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large open-label, pragmatic randomised trial PD MED Collaborative Group\* The Lancet 2014; 384: 1196- 205.
- A.Lang et C.Marras. Initiating dopaminergic treatment in Parkinson's disease The Lancet 2014; 384: 1164-6
- DeLong MR *et al.* Effect of advancing age on outcomes of Deep Brain Stimulation for Parkinsons disease. JAMA Neurol 2014; 71: 1290-5.

## **7. L'Avastin® pour le traitement du cancer de l'ovaire résistant au traitement à base de platine.**

Le bevacizumab ou Avastin® commercialisé par Genentech, une filiale de Roche vient de voir son AMM européenne élargie au traitement du cancer de l'ovaire, résistant aux chimiothérapies à base de platine, en association avec le carboplatine et le paclitaxel. Ceci résulte des études ICON7 et GOG-218 mais surtout de l'étude de phase III, AURELIA.

Ce nouveau traitement offre une nette plus-value mais uniquement chez les patientes ayant un cancer ovarien avancé, c'est-à-dire répandu dans toute la cavité abdominale ou présentant déjà des métastases. Après ablation chirurgicale de leur cancer de l'ovaire, les femmes de ce groupe rechutent fréquemment. Dans le nouveau schéma de traitement, le bevacizumab et la chimiothérapie sont administrés conjointement pendant 6 mois. Au cours des 9 mois suivants, seul le bevacizumab est administré (ce qui fait un total de 15 mois). Avec cette approche, la rechute du cancer de l'ovaire est retardée jusqu'à 18 mois en moyenne, soit 6 mois de plus qu'avec la chimiothérapie seule.

Sources :

- Stockler MR *et al.* Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol. 2014; 32(13):1309-16.
- Pujade-Lauraine E et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial J Clin Oncol. 2014 ; 32(13):1302-8.

## **8. Une microchip pour détecter le diabète de type 1.**

Des chercheurs de l'université de Stanford (équipe de Brian Feldman, Californie- USA) ont mis au point une microchip destinée à faire la distinction entre les deux formes de diabètes, le diabète de type 1, maladie auto-immune avec ses auto-anticorps, et le diabète de type II, sans auto-anticorps. Jusqu'ici une telle distinction nécessitait un teste lent et onéreux. Ce nouveau test est facile à manipuler et est très bon marché. Ce test ne nécessite pas d'élément radioactif et donne un résultat dans les minutes qui suivent. Chaque chip dont le coût est d'environ 20 dollars US, permet de réaliser jusqu'à 15 tests. La détection est ici basée sur une méthode de fluorescence pour détecter les anticorps.

Outre doté de la capacité de détecter de nouveaux diabétiques ou de corriger des traitements en cours (cf un diabétique de type 1 traité à tort comme un diabétique de type 2 car détecté à 41 ans), ce test devrait permettre d'intervenir précocement chez les sujets à risque.

Sources: Zang B, *et al.* A plasmonic chip for biomarker discovery and diagnosis of type 1 diabetes. Nature Medicine 2014 (8):948-53.

<http://med.stanford.edu/news/all-news/2014/07/researchers-invent-nanotech-microchip-to-diagnose-type-1-diabete.html> consulté le 21 janvier 2014.

## 9. Un biomarqueur épigénétique pour éviter des chimiothérapies inutiles

Les altérations génétiques ne seraient pas les seules à participer au développement des cancers. Selon Geneviève Almouzni et son équipe, au fur et à mesure des découvertes, il apparaît clairement que des « dérégulations » épigénétiques rentrent aussi en jeu dans la cancérogenèse car elles peuvent modifier l'expression de gènes-clés ». C'est ce qui résulte d'une étude du transcriptome des tumeurs de 1127 patientes atteintes d'un cancer du sein.

Cette cartographie de l'activité des gènes leur a permis d'identifier plusieurs protéines – des histones et des chaperons d'histones – plus fortement exprimé dans les formes prolifératives de cancers du sein (luminal B, Her2+, basal-like), mais pas dans le type luminal A. Ce marqueur efficace permet de distinguer les deux formes de cancers du sein luminaux, les A étant les formes les plus fréquentes de cancers du sein.

Parmi ces protéines, le chaperon d'histone HJURP serait le premier biomarqueur identifié qui permet de distinguer parmi les cancers du sein luminaux A, ceux de bon et de mauvais pronostic.

Source : Montes de Oca R, *et al.* The histone chaperone HJURP is a new independent prognostic marker for luminal A breast carcinoma. *Mol Oncol.* 2014 Nov 20. pii: S1574-7891(14)00267-1.

## 10. Triheptanoïne et maladie de Huntington

Une équipe de chercheurs de l'Inserm dirigée par Fanny Mochel et située à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (Inserm/CNRS/UPMC/AP-HP) vient de démontrer le potentiel thérapeutique de la triheptanoïne chez 10 patients atteints de la maladie de Huntington. Les dérivés de ce triglycéride de composition unique, en améliorant le métabolisme énergétique du cerveau, pourraient ralentir l'évolution de la maladie.

La maladie de Huntington est une maladie génétique qui touche environ 5 000 personnes en France auxquelles s'ajoutent 10 000 individus à risque. La mutation du gène codant pour la protéine Huntingtine a pour conséquence une dégénérescence progressive des neurones, en particulier les régions impliquées dans le contrôle du mouvement, entraînant ainsi des problèmes neurologiques, moteurs, cognitifs et psychiatriques importants. Une perte de poids est également constatée chez les patients à un stade précoce de la maladie malgré des apports alimentaires normaux voir augmentés. Ces deux observations (dégénérescence des neurones et perte de poids) ont conduit les chercheurs à émettre l'hypothèse d'un défaut énergétique chez ces patients qui pourrait jouer un rôle important dans le déclenchement et la progression des symptômes de la maladie.

Pour valider cette hypothèse, les chercheurs ont mesuré par spectroscopie RMN les fluctuations énergétiques dans le cerveau, du rapport de concentration entre deux composés énergétiques riches en phosphore (Pi/PCr) en fonction de certains états d'activation cérébrale (stimulus visuels sous forme d'un damier clignotant pendant quelques minutes) traduisaient parfaitement ce dysfonctionnement énergétique cérébral.

Le rapport Pi/PCr était clairement diminué chez les malades comparés aux personnes contrôles traduisant une altération de leur métabolisme cérébral à faire face à cet effort. Une fois ce biomarqueur validé, les chercheurs ont alors eu la possibilité de tester l'efficacité de traitements potentiels pour rétablir un métabolisme cérébral correct.

Dans un essai « pilote » incluant 10 patients atteints de la maladie de Huntington ont pris pendant un mois, un traitement à base de triheptanoïne, un triglycéride (sous forme d'huile à ingérer au cours des repas) afin d'améliorer leur métabolisme énergétique cérébral. A la fin de cet essai thérapeutique, leur profil énergétique était normalisé. Le choix de ce traitement ne s'est pas fait au hasard, puisqu'il avait déjà fait ses preuves chez des malades atteints de maladies rares incapables d'utiliser certains lipides présents dans l'alimentation. L'idée était de compenser le dysfonctionnement énergétique généralisé par un apport supplémentaire de métabolites spécifiques capables de ré-enclencher le bon fonctionnement énergétique de l'organisme.

Ces résultats, protégés par des brevets, ont récemment fait l'objet d'un accord de concession de licence négocié et signé par l'ICM (Institut du Cerveau et de la Moelle Épineuse) et Inserm Transfert avec la société américaine Ultragenyx qui vont initier en début d'année 2015 une étude en France et aux Pays-Bas, en double aveugle d'une durée d'un an chez une centaine de patients avec comme critères d'évaluation des paramètres cliniques et d'imagerie.

Source: Adanyeguh IM, et al. Triheptanoin improves brain energy metabolism in patients with Huntington disease. *Neurology*, 2015, Janv 7 (sous presse)

## Santé et Environnement

### 11. Pas de médicaments vétérinaires pour traiter les poux des enfants

L'Anses a de nouveau été informée de l'utilisation de certains médicaments vétérinaires pour le traitement des poux chez les enfants. L'Agence tient donc à rappeler que les médicaments vétérinaires utilisés sont des traitements antiparasitaires, insecticides ou acaricides **destinés aux animaux de compagnie**. Ces médicaments vétérinaires ont obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM), préalablement à leur mise sur le marché, délivrée en fonction d'une évaluation bénéfice/risque pour **l'espèce animale de destination**. Les études toxicologiques et cliniques qui fondent cette évaluation ne prennent en compte que la physiologie et les problèmes pathologiques de l'espèce animale concernée.

Si le risque pour l'homme est identifié et évalué, cela ne concerne que les risques encourus par les personnes manipulant et administrant le médicament vétérinaire. Les études ainsi conduites ne correspondent en aucun cas à des études cliniques permettant de justifier une utilisation thérapeutique sans risque chez l'homme.

Par ailleurs, les insecticides ou acaricides destinés à l'homme relèvent du statut du médicament à usage humain et sont également soumis à la délivrance préalable d'une AMM par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Cette AMM est délivrée à l'issue d'études toxicologique et clinique adaptées, distinctes de celles conduites pour la délivrance des AMM vétérinaires.

**En conséquence, l'Anses rappelle qu'un traitement antiparasitaire, insecticide ou acaricide destiné aux animaux de compagnie ne doit en aucun cas être administré à un humain, a fortiori à un enfant.**

En cas d'infestation par les poux, il est recommandé d'utiliser les **traitements adaptés**, notamment en fonction de l'âge de l'enfant, en prenant conseil auprès de professionnels de santé (pharmaciens, médecins)

Source site de l'ANSES : consultable sur <https://www.anses.fr/fr/content/pas-de-m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaires-pour-traiter-les-poux-des-enfants>

### 12. L'Autorité européenne blanchit provisoirement le Bisphénol A, au bénéfice du doute

L'exposition au Bisphénol A "aux niveaux actuels" "ne présente pas de risque pour la santé des consommateurs", même si de nombreux doutes restent à tirer au clair, a tranché mercredi l'Autorité européenne pour la sécurité des aliments, dans un rapport très attendu.

A l'issue d'une "réévaluation complète" lancée en 2012, de cette substance, considérée comme un perturbateur endocrinien, l'Agence (Efsa) préconise certes de diviser par douze le seuil de sécurité pour l'exposition humaine. (voir la lettre N°21 paragraphe 11)

Mais l'exposition humaine réelle à cette substance est "de trois à cinq fois inférieure" à ce nouveau "niveau sans danger", selon l'Efsa.



Ce nouveau seuil, ou "dose journalière tolérable" (DJT), doit être ramenée à 4 microgrammes ( $\mu\text{g}$ ) par kilo de poids corporel contre 50 mg actuellement, recommande-t-elle. Banni des biberons européens depuis 2011, cet antioxydant et plastifiant est notamment utilisé dans les contenants alimentaires et tickets de caisse.

L'Agence pointe aussi des "incertitudes sur les effets sanitaires potentiels du BPA sur la glande mammaire ainsi que sur les systèmes reproductif, métabolique, neurocomportemental et immunitaire", et ses effets indésirables possibles à haute dose "pour les reins et le foie".

Ces effets, ainsi qu'une possible incidence sur le développement de cancers, notamment du sein, "sont considérés comme peu probables mais n'ont pas pu être exclus", Le BPA "pourrait aussi avoir des effets sur la glande mammaire chez les animaux". Les experts de l'Efsa reconnaissent également manquer de données sur l'exposition cutanée, ce qui selon l'un d'entre eux, Trine Husoy, "accroît les incertitudes entourant les estimations relatives au papier thermique et aux cosmétiques".

Mais l'Agence assure avoir intégré tous ces doutes dans son évaluation du nouveau DJT.

Face aux anti-BPA, dont les autorités françaises qui ont généralisé son interdiction à tous les contenants alimentaires, l'Agence prône la patience pour tirer l'affaire au clair.

Elle renvoie notamment aux résultats, attendus "dans deux à trois ans", d'une étude menée dans le cadre du programme national de toxicologie des Etats-Unis.

Dans un rapport intermédiaire en janvier dernier, l'Efsa se montrait plus prudente, jugeant que le BPA pouvait être nocif, même s'il présentait un risque sanitaire "faible" au vu des taux réels d'exposition.

L'Agence européenne, régulièrement accusée par les défenseurs de l'environnement et des consommateurs de parti pris en faveur de l'industrie, a finalisé cet avis via une consultation publique en ligne.



Source : Bruxelles 21 janvier 2015. AFP

## Biotechs dans le domaine de la santé

### HiFiBio

Désormais soutenue financièrement par Oseo, HiFiBio est une toute nouvelle start-up hébergée à l'ESPCI ParisTech. Elle a été cofondée par Andrew Griffiths et Jérôme Bibette notamment, tous deux professeurs à l'Ecole. Son objet ? Commercialiser de nouvelles méthodes de criblage à ultra haut débit pour découvrir de nouveaux médicaments et bio-marqueurs, plus efficacement, plus vite et à moindre coût.

La microfluidique en gouttes est un tout nouveau système de criblage à ultra haut-débit. Cette opération automatise et accélère des étapes de mise en contact de molécules potentiellement actives avec un système biologique, une cellule, ici isolée au sein d'une goutte. Cette technique permet de tester sa réaction et de mesurer ainsi l'efficacité d'un agent actif. Dans ce système, les volumes réactionnels peuvent être miniaturisés jusqu'à un million de fois, en comparaison aux analyses classiques mises en œuvre dans les plaques de microtitration. La microtitration, également connue sous le nom de titrage, est une méthode de laboratoire utilisée pour déterminer la concentration d'une substance identifiée (antibiotiques, anticorps, virus...). Elle se caractérise par de faibles volumes de réactif (0.05 ml), l'utilisation de pipettes et de plaques où se trouvent jusqu'à 96 contenant

. A la clé : des diagnostics d'une très grande finesse, une rapidité d'analyse hors du commun et des coûts incroyablement réduits. A titre d'exemple, dans le cadre d'un dépistage réalisé avec un robot traditionnel, l'analyse de 50 millions de réactions prendrait deux ans et coûterait 16 millions €. Avec la microfluidique en gouttes, elle dure une journée et revient à moins de 3 \$ !

Sources :

<http://www.espci.fr/fr/actualites/2013/start-up-hifibio-laureate-du-concours-creation> consulté le 13/01/2015.

L'usine nouvelle 2014, n° 3403 page 40-42.

### *NANOBACTERIES*

Edouard Alphandéry après une étude scientifique qu'il a faite a émis l'hypothèse que des nanoparticules produites par des bactéries magnétotactiques appelées magnétosomes pouvaient être utilisées pour les traitements de cancer par hyperthermie magnétique et ce avec une efficacité supérieure à celle obtenue avec des nanoparticules chimiques. Il a donc décidé de créer la société Nanobacterie en 2008 pour vérifier cette hypothèse et pour développer un traitement innovant de cancer à base de magnétosomes.

Résultats : La preuve de concept de la thérapie a déjà été réalisée sur deux types de cancer dont le cancer de sein (ACSnano, Vol.5, P. 6279 (2011)). La société a montré qu'il était possible de détruire entièrement deux types de tumeurs implantées à des souris à l'aide de cette technologie. Elle a également montré la supériorité des magnétosomes par rapport aux nanoparticules chimiques testées par des équipes concurrentes. Objectif : L'objectif de la société est de démarrer d'ici deux à trois ans les tests cliniques sur un type de cancer en utilisant cette thérapie.

Source : [www.nanobacterie.fr](http://www.nanobacterie.fr)