



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° 29

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

1. L'emploi scientifique en France (2^{ème} partie)

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. L'usage des drogues illicites en France en 2014 (C)
3. Réflexion sur les médicaments d'origine biologique approuvés par la FDA (C)
4. Des médicaments « sénolytiques » pour ne pas vieillir ... (F)
5. La soie, une nouvelle niche 3D pour élever des plaquettes sanguines (F)
6. La structure fine du ribosome humain dévoilée (F)
7. Un oligonucléotide antisens, dans la maladie de Crohn (C)
8. La cytochalasine, source de jeunesse ? (F)
9. Protéger le cerveau par hibernation (F)
10. Amiodarone et antiviraux de l'hépatite C ©

Santé & Environnement

11. Ne prenez plus le train !!!!!

Biotechs

MedDay

EYEVENSIS

1. L'emploi scientifique en France (2^{ème} partie) : qui sont les doctorants d'aujourd'hui ?

La suite du rapport des services du Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MENESR) est consacrée à l'examen du profil des jeunes doctorants et de leur insertion sur ces dix dernières années.

Globalement on note une baisse des inscrits en doctorat sur ces dix dernières années avec une proportion croissante de doctorants étrangers (42% des effectifs). Les doctorats des disciplines scientifiques représentent 45% des inscrits contre 34% en lettres, langues et sciences humaines, 19% en droit et économie. A ces constatations s'associe une nette tendance à la réduction de la durée du doctorat : 90% des thèses sont conduites en moins de 4 ans et 4 mois dans les domaines scientifiques contre 37% en sciences humaines et sociales où près de 30% des thèses durent plus de 6 ans. A l'inverse des inscrits, le nombre des doctorats délivrés a augmenté de manière continue ces dix dernières années (54%), là encore marqué par la hausse des doctorats délivrés à des étrangers (42% en 2011-2012).

Toutes disciplines confondues, si l'on considère les équilibres démographiques et leur dynamique entre recherche publique et recherche en entreprise, ainsi que les difficultés d'insertion dans le domaine privé, et à l'inverse de la stabilisation dans la recherche publique, il est facile de comprendre que les jeunes docteurs français préfèrent la recherche publique : 70% contre 15% dans le privé ! Cinq ans après leur soutenance, 52% des docteurs travaillent effectivement dans la recherche publique (et pas seulement dans le secteur de la recherche) contre 25% seulement dans la recherche privée. Comme on pouvait s'y attendre ce sont surtout les docteurs issus des disciplines en lettres, sciences humaines et sociales, qui sont concernés par ces orientations (61%) contre 35% des doctorants issus des disciplines scientifiques. En revanche, les doctorants travaillant dans la recherche privée gagnent en moyenne 10% de plus que ceux travaillant dans la recherche publique ou académique. Les docteurs ayant eu un diplôme d'ingénieur avant la thèse ont des salaires plus importants que les autres.

En 2010, le taux de chômage des docteurs diplômés en 2007 s'élevait à 10%. En 2012, leur situation 5 ans après l'obtention du diplôme s'est nettement améliorée puisque leur taux d'emploi s'élève à 94% et leur taux de chômage devient extrêmement faible. Toutefois, l'emploi stable ne se répartit pas de façon homogène : en 2012, 90% des docteurs en maths/physique/chimie sont en CDI contre 79% des diplômés en sciences humaines et sociales (essentiellement l'enseignement) et 70% des diplômés en sciences de la vie et de la terre.

Enfin, la proportion de doctorants inscrits en 1^{re} année ayant un financement dédié pour leur thèse est de 65% en 2012-2013 avec une nette augmentation des contrats CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la Recherche). Les docteurs ayant réalisés leur thèse dans le cadre de ces conventions CIFRE ont accédé plus rapidement et plus durablement à un emploi que les autres (70% ont trouvé un emploi en moins de 3 mois).

La conclusion du rapport est sans ambiguïté : malgré les difficultés d'insertion, les jeunes docteurs préfèrent la recherche publique à la recherche privée, notamment en secteur industriel. Est-ce une problématique purement française ou pas ? Réponse dans la prochaine lettre.

Source : L'état de l'emploi scientifique en France. MENESR et Département des stratégies de ressources humaines, de la parité et lutte contre les discriminations. WWW.enseignementsup-recherche.gouv.fr

2. L'usage des drogues illicites en France en 2014

Les statistiques du baromètre santé 2014, publiées le 03 avril 2015, font le point sur la consommation de drogues illicites sur la période 2010-2014, auprès d'un échantillon représentatif de 15600 individus de la population des 15-75 ans résidant en France métropolitaine. Les consommations sont illustrées par les indicateurs suivants : « expérimentation » : au moins un usage au cours de la vie ; « usage actuel ou usage dans l'année » : au moins un usage au cours des 12 mois précédant l'enquête ; « usage récent ou usage dans le mois » : au moins un usage au cours du mois précédant l'enquête ; « usage régulier » : au moins 10 usages dans les 30 jours précédant l'enquête ; « usage quotidien » : au moins un usage au cours des 30 derniers jours.

On note :

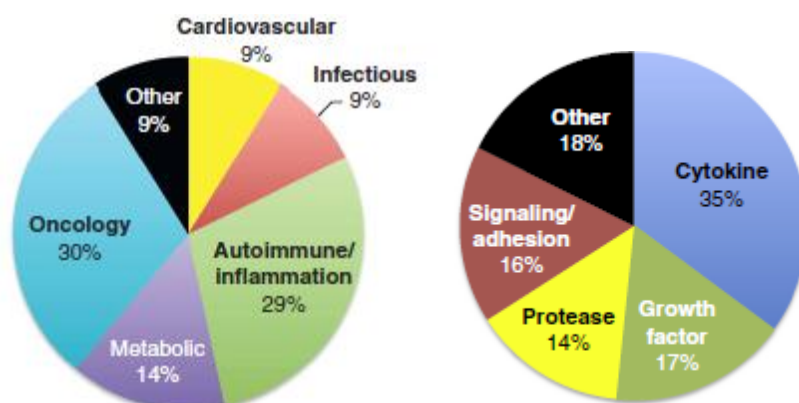
- Une consommation élevée de cannabis, surtout chez les jeunes. Celle-ci est en nette hausse entre 2010 et 2014, l'usage actuel progresse de 8% à 11%;
- L'usage régulier du cannabis augmente de 2,2% à 3,1% entre 2010 et 2014;
- Parmi les usagers actuels de cannabis, la proportion de ceux qui présentent un risque élevé d'usage problématique concerne 21% des 18-64 ans ;
- Des usages de substances stimulantes orientées à la hausse :
 - Pour la MDMA/ecstasy, l'usage dans l'année augmente de 0,3% à 0,9% entre 2010 et 2014;
 - Concernant la cocaïne, l'expérimentation a progressé de 1,2% en 1995 à 5,6% en 2014, elle a donc quadruplé en deux décennies ;
- L'usage dans l'année des autres substances sont rares et stables et demeurent tout à fait marginales puisqu'elles ne dépassent pas 0,2% de la population pour chacune d'entre elles, qu'il s'agisse de l'héroïne, des champignons hallucinogènes ou du LSD.

L'augmentation de la consommation de drogues illicites stimulantes et hallucinogènes pose donc un réel problème de santé publique. Elle impose clairement et de façon urgente une large information du public et des adolescentes dès le collège, ainsi qu'une prise en charge médicale adaptée aux diverses formes de toxicomanies.

Source : Beck F., Richerd J.B., Gugnard R., Le Nézet O., Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2014. *OFDT et INPES*. Note 2015-01 du 03 avril 2015.

3. Réflexion sur les médicaments d'origine biologique approuvés par la FDA.

Cette étude compile les informations concernant les médicaments d'origine biologique recombinants approuvés par la FDA de 1982 à 2013 (en sont exclus les protéines sériques purifiées d'origine humaine ou non). Depuis l'approbation en 1982 de l'Humulin (insuline recombinante), 91 nouveaux médicaments d'origine biologique ont été approuvés contre 777 « petites molécules » de synthèse. Vingt-six (3,3%) de ces petites molécules furent retirées du marché pour des raisons de toxicité contre 2 (2 des 34 anticorps monoclonaux) des 91 produits biologiques. Aucun des 26 modulateurs enzymatiques ni des 31 modulateurs réceptoriels n'ont été retirés. Les temps de développement depuis la première IND jusqu'à l'approbation, généralement considérés comme plus courts pour les médicaments biologiques (7,4 ans) que pour les petites molécules (8,5 ans) montrent une grande disparité : 8,3 ans pour les modulateurs réceptoriels, 7,8 pour les anticorps monoclonaux et 5,9 ans pour les modulateurs enzymatiques. Depuis 10 ans, le statut de médicament orphelin est plus fréquent pour les médicaments biologiques (54%) que pour les petites molécules (20%). Les indications thérapeutiques et les mécanismes d'action sont les suivants :



Il semble donc que le nombre de modulateurs ciblant des récepteurs approuvés a diminué sensiblement entre 2006 et 2010 et que depuis 3 ans la proportion relative du nombre de médicaments biologiques diminue aussi par rapport aux petites molécules. Ce résultat est un peu inattendu compte tenu des orientations des compagnies pharmaceutiques vers ce domaine : est-ce conjoncturel ? Est-ce dû au prix des matières premières ? Est-ce dû aux coûts de production ?

Source: Kinch MS. *Drug Discovery Today*, 2015, 20: 393-98.

4. Des médicaments « sénolytiques » pour ne pas vieillir ...

De toutes les maladies chroniques, le vieillissement est à l'évidence celle qui est la plus difficile à traiter ! Une grande partie des difficultés dans ce domaine de la recherche est due à l'absence de biomarqueurs sélectifs à cibler. Or, dans un récent article publié dans *Aging Cell*, des chercheurs ont pu identifier une population de cellules « sénescents » typiques dont le nombre augmente avec l'âge et, oh surprise ... ralentissent le vieillissement et ses conséquences physiques quand on les élimine !

Dans cette étude, les auteurs ont identifié le transcriptome de ces cellules sénescents et observé qu'à l'instar des cellules cancéreuses, l'expression des gènes inhibiteurs de l'apoptose (bcl-x1, PI3KCD, Pai-2, CDK inhibitor 1A, les ligands de l'ephrin) était considérablement augmentée et que leur inhibition par des siRNA réduisait nettement leur viabilité et leur survie. Forts de ce résultat, les auteurs ont recherché des molécules capables de cibler ces cellules sénescents afin de les éliminer aussi sélectivement que possible. Deux de ces substances, qu'ils ont appelées « sénolytiques », un anti-cancéreux (dasatinib) et un anti-inflammatoire (quercetin), ont été co-administrées à une seule dose à des souris âgées et une nette amélioration de leurs fonctions cardio-vasculaires, ainsi que de leur endurance à l'exercice physique a été clairement observée dès les premiers jours de leur administration. A plus long terme ces sénolytiques ont réduit l'ostéoporose et la fonte musculaire des souris âgées et ceci a été associé à une amélioration significative de leur courbe de survie. Si cela se confirme, l'industrie pharmaceutique tient sûrement là un « filon » plein d'avenir !

Source : Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, Palmer AK *et al.* The Achilles' Heel of Senescent Cells: From Transcriptome to Senolytic Drugs. *Aging Cell* 2015 Mar. DOI: 10.1111/accel.12344

5. La soie, une nouvelle niche 3D pour élever des plaquettes sanguines (F)

Pour tous les malades traumatisés ou traités pour un cancer, l'apport de plaquettes sanguines est critique, voir vital, et leur transfusion à partir du sang de donneurs volontaires est actuellement le seul moyen d'y faire face. Or, dans un article récent de la revue *Blood*, des chercheurs de l'Université de Pavie viennent de montrer que des cellules souches d'origine médullaire, cultivées sur de la soie provenant de *Bombyx mori* (un biomatériau assez commun pour la culture d'autres tissus), pouvaient générer *ex vivo* des plaquettes sanguines parfaitement fonctionnelles.

La soie a recréé, en l'occurrence, un microenvironnement 3D propice au développement de mégakaryocytes issus de cellules souches progénitrices médullaires après enrichissement du milieu de culture par un cocktail de cellules endothéliales et de VEGF et VCAM-1, des facteurs de croissance, apportés ici dans un gel formant des microtubes simulant un microenvironnement microvasculaire. Les mégakaryocytes ont donné des plaquettes présentant toutes les caractéristiques phénotypiques des plaquettes sanguines naturelles, notamment en terme de formation d'un thrombus, et elles ont pu rester fonctionnelles pendant 4 jours après conservation à la température de la pièce dans des pochettes de transfusion. Mieux encore, lorsque ces plaquettes ont été générées à partir de mégakaryocytes issus de malades ayant une myélofibrose, les plaquettes correspondantes ont gardé intact leurs anomalies hématopoïétiques par rapport à des plaquettes issues de patients sains, permettant ainsi de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de cette maladie.

Source: Di Buduo CA, Wray LS, Tozzi L, Malara A, Chen Y, Ghezzi CE, Smoot D *et al.* Programmable 3D silk bone marrow niche for platelet generation *ex vivo* and modeling of megakaryopoiesis pathologies. *Blood* Jan 2015. DOI: 10.1182/blood-2014-08-595561.

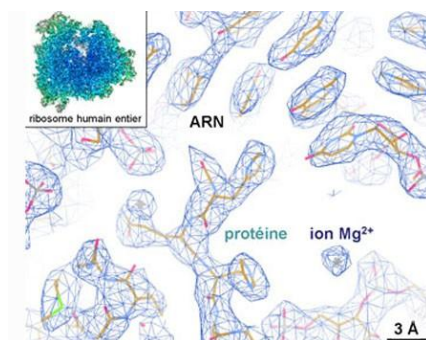
6. La structure fine du ribosome humain dévoilée

Une équipe de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC – CNRS/Université de Strasbourg/Inserm) vient de mettre en évidence, à l'échelle atomique, la structure tridimensionnelle du ribosome humain complet et les interactions fines qui y ont lieu. Ces résultats, obtenus grâce à une technologie unique en France, ouvrent la voie à de nouvelles explorations sur certains effets secondaires des antibiotiques et, à terme, pour le traitement de maladies liées aux dysfonctionnements du ribosome et à la dérégulation de la synthèse des protéines. Ces travaux sont publiés dans *Nature* le 22 avril 2015. La structure des ribosomes de différentes espèces était déjà précisément connue à l'échelle atomique, mais déterminer celle particulièrement complexe du ribosome humain restait un défi majeur à relever.

L'équipe de Bruno Klaholz, à l'IGBMC (CNRS/Université de Strasbourg/Inserm) vient de visualiser la structure atomique du ribosome humain complet avec une résolution supérieure à 3 angströms (0,3 nanomètres). Le modèle obtenu représente les 220 000 atomes qui constituent les deux sous-unités du ribosome et permet, pour la première fois, d'explorer son agencement en détail, de voir et d'identifier les différents acides aminés et nucléotides en 3 dimensions. Les chercheurs se sont plus particulièrement intéressés aux différents sites de liaison et aux interactions fines qui y ont lieu. Leurs travaux révèlent par exemple qu'après avoir livré les acides aminés qu'ils transportaient, les ARN de transfert continuent à interagir avec le ribosome dans un site particulier (le site de sortie des ARNt). Ils mettent également en lumière la dynamique des deux sous-unités du ribosome qui tournent légèrement sur elles-mêmes au cours du processus de bio-synthèse des protéines, entraînant un fort remodelage de la configuration 3D de la structure à leur interface.

Ces résultats ont été rendus possibles par un ensemble de technologies de pointe. Les échantillons, hautement purifiés puis congelés, ont été visualisés par cryo-microscopie électronique. Cette méthode permet de travailler sur des objets figés dont l'orientation ne change pas et dont la structure et les fonctions biologiques sont préservées. Une combinaison de traitement d'images et de reconstruction 3D appliquée aux images obtenues par le cryo-microscope électronique nouvelle génération de l'IGBMC – unique en France – a abouti à ce degré de précision rare. Cette connaissance fine de la structure et de la dynamique du ribosome humain complet ouvre la voie à de nouvelles explorations majeures. Il est désormais envisageable d'étudier les effets secondaires de certains antibiotiques, destinés à s'attaquer aux ribosomes bactériens, qui peuvent cibler « par erreur » le ribosome humain. La constitution d'un répertoire des sites de liaison existants est une première étape pour augmenter la spécificité des molécules thérapeutiques et éviter qu'elles ne se fixent au mauvais endroit.

A terme, ces résultats pourront également être utilisés pour la mise au point de traitement de maladies liées aux dysfonctionnements du ribosome et à la dérégulation de la synthèse des protéines. Dans le cas des cancers par exemple, pouvoir cibler les ribosomes des cellules malades permettrait de réduire leurs taux de synthèse de protéines.



Exemple d'éléments tridimensionnels qui ont pu être distingués au sein de la structure atomique du ribosome humain complet (en encadré). La résolution (de l'ordre de l'angström) permet de déterminer s'il y a interaction ou non entre les différents éléments. © H. Khatteer, A.G. Myasnikov, S. K. Natchiar & B.P. Klaholz

Sources: 1. <http://presse-inserm.fr/la-structure-fine-du-ribosome-humain-devoilee/19078/>

2. Khatteer H, Myasnikov AG, Natchiar SK. Structure of the human 80S ribosome. *Nature* 2015; 520: 640-645. doi:10.1038/nature14427

7. Un oligonucléotide antisens dans la maladie de Crohn

L'inflammation liée à la maladie de Crohn est caractérisée par une activité réduite de la cytokine immunosuppressive TGF- β 1 en raison de taux élevés de SMAD7, un inhibiteur de signalisation de TGF- β 1. Plusieurs études précliniques et une de phase I ont montré qu'un oligonucléotide antisens de 21 mers, modifié chimiquement pour gagner en stabilité et administrable par voie orale, était capable de cibler le SMAD7 iliaque et colique.

Ce dernier a été testé dans un essai de phase II (double aveugle et contrôlé contre placebo) chez des patients présentant une maladie de Crohn active. Ces derniers ont été assignés de manière aléatoire dans les différents bras de l'étude : doses journalière de 10, 40, ou 160 mg du principe actif, ou le placebo, pendant 2 semaines. Les critères principaux de l'étude étaient la rémission clinique au jour 15, définis par l'indice d'Activité de Maladie de Crohn (CAI) avec un score de moins de 150, avec maintien de la rémission pendant au moins 2 semaines. Un critère secondaire était la réponse clinique (réduction de 100 points ou plus dans le score CAI au jour 28).

Les proportions de patients ayant atteint le critère principal étaient respectivement de 55 % et 65 % pour les doses de 40 mg et 160 mg et seulement de 10 % pour le groupe sous placebo ($p < 0.001$). Il n'y avait aucune différence significative dans le pourcentage de participants atteignant la rémission clinique entre le groupe de 10 mg (12 %) et le groupe placebo. Le taux de réponse clinique était significativement plus grand parmi des patients recevant 10 mg (37 %), 40 mg (58 %), ou 160 mg (72 %) de principe actif que parmi ceux recevant le placebo (17 %) ($p = 0.04$, $p < 0.001$ et $p < 0.001$, respectivement).

Comme le souligne l'éditorial du journal, cet essai montre d'une part qu'il s'agit d'une toute nouvelle approche thérapeutique de la maladie de Crohn et d'autre part qu'il est maintenant possible d'obtenir des réponses cliniques significatives avec un oligonucléotide antisens administré par voie orale.

Source : Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, Di Sabatino A, Fantini MC, Castiglione *et al.*, Mogensen, an Oral SMAD7 Antisense Oligonucleotide and Crohn's Disease. *New England Journal Medicine* 2015; 372: 1104-1113. doi: 10.1056/NEJMoa1407250

8. La cytochalasine B, source de jeunesse ?

Le secret pour garder une peau jeune serait une toxine fongique, la cytochalasine B. Avec l'âge, les cellules de la peau deviennent rigides et augmentent de taille. Une équipe de chercheurs de l'université de Tufts dirigé par Igor Sokolov avait déjà rapporté que la cytochalasine B est capable de restaurer l'élasticité de ces cellules. Aujourd'hui ils sont en mesure de démontrer que cette même cytochalasine b est aussi capable de réduire la taille de ces cellules. Ainsi appliquant une crème contenant cette toxine à des souris, ils ont montré que la taille des cellules est réduite d'environ 50%. Bien que la cytochalasine B soit une toxine, elle semble dénuée de toxicité.

Appliquée sur des cultures de cellules de la peau, humaines, ce sont les mêmes effets qui sont observés lorsque celles-ci sont âgées. En revanche elle a peu d'effet sur de jeunes cellules.

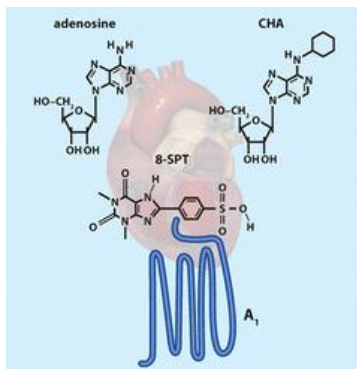
Des essais chez l'homme devraient bientôt démarrer.

Source : Sokolov I, Guz NV, Iyer S, Hewitt A, Sokolov NA, Erlichman JS, Woodworth CD. Recovery of Aging-Related Size Increase of Skin Epithelial Cells: In vivo Mouse and In vitro Human Study. *PLoSOne* 2015, 10(3):e0122774. doi: 10.1371/journal.pone.0122774 DOI : 10.3721

9. Protéger le cerveau par hibernation.

Les effets neuroprotecteurs de l'hypothermie ont été rapportés dès la fin des années 1950, puis semblent être tombés dans l'oubli pendant une vingtaine d'années. C'est seulement depuis 10 ans environ que les réanimateurs ont fait preuve d'un regain d'intérêt vis-à-vis de cette méthode thérapeutique. Ce regain d'intérêt, lié à une meilleure compréhension des mécanismes d'action de l'hypothermie, est à l'origine d'une extension de la recherche clinique dans différents domaines de la pathologie neurologique aiguë (arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien)¹.

Une des difficultés rencontrées lors de tels traitements est due aux frissons qui conduisent les médecins à administrer aux malades des médicaments qui les paralysent ou les calment. Afin de rendre ces traitements plus aisés, Kelly Drew et ses collègues de l'université d'Alabama ont étudiés le comportement d'animaux hibernants comme l'écureuil de l'Arctique. Au cours de précédentes études, ils avaient observé que l'activation du récepteur A1 de l'adénosine (A1AR) déclenchait l'apparition du syndrome de l'hibernation, supprimant les frissons. Ceci les a amenés à tester des composés tels la N⁶-cyclohexyladénosine qui se fixe sur ce récepteur A1AR pour mimer ces phénomènes.



En administrant de la 6N-cyclohexyladénosine (CHA) et de la 8-(p-sulfophényl)théophylline (8-SPT), un antagoniste non spécifique de ce même récepteur A1AR qui ne traverse pas la barrière hémato-méningée, la température des rats, est maintenue entre 29 et 31° C durant 24h. Ces rats soumis à un arrêt cardiaque de 8 min, ne montrent que très peu de dommages neuronaux contrairement aux rats maintenus à leur température normale.

Sources:

1. O. Huet, V. Lemiale, A. Cariou. L'hypothermie thérapeutique en réanimation. Conférence d'actualisation 2006. http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca06/html/ca06_12/ca06_12.htm
2. Tulasi R. Jinka, Velva M. Combs, and Kelly L. Drew. Translating Drug-Induced Hibernation to Therapeutic Hypothermia. *ACS Chem. Neurosci.* 2015; DOI: 10.1021/acschemneuro.5b00056

10. Amiodarone et antiviraux de l'hépatite C.

L'European Medicine Agency a lancé le 24 avril 2015, une mise en garde au sujet de l'association d'amiodarone, un médicament antiarythmique de classe III avec plusieurs antiviraux contre l'hépatite C comme le sofosbuvir (Sovaldi® de Gilead Science), le lédirasvir (Harvoni® de Gilead) et l'association sofosbuvir/daclatasvir (Daklinza® de BMS), trois inhibiteurs de l'enzyme virale NS5A.

Au cas où cette association serait nécessaire, un contrôle cardiaque rigoureux est conseillé. L'EMA va jusqu'à recommander une hospitalisation durant 48h après le début du traitement.

Par ailleurs l'amiodarone persistant longuement dans l'organisme, l'EMA recommande les mêmes précautions chez les patients ayant arrêté leur traitement à l'amiodarone dans les mois précédents.

Même alerte de l'agence américaine, la FDA concernant ces associations ainsi que l'association de l'amiodarone et du simeprevir (Olysio® de Johnson & Johnson).

Par ailleurs rappelons que le prix des nouveaux antiviraux à action directe (AAD) indiqués contre l'hépatite C et qui permettent d'atteindre un taux de guérison dépassant les 90 % est l'objet de controverses depuis plusieurs mois. La Haute autorité de Santé (HAS) a ainsi publié³ cet été des recommandations affirmant qu'il n'y avait pas lieu de

préconiser une utilisation précoce de ces traitements sous peine de voir exploser le budget de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris.

Sources :

1. Pas d'auteurs. In brief: severe bradycardia with sofosbuvir and amiodarone. *Med Lett Drugs Ther.* 2015; 57(1466): 58.
2. FDA Drug Safety : Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. Consultée sur <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm> le 5 mai 2015.
3. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751519/fr/la-has-definit-la-place-des-nouveaux-traitements-de-lhepatite-c.

Santé et Environnement

11. Ne prenez plus le train !!!!!

Les arrêts cardiaques sont plus fréquents dans les gares parisiennes que dans tout autre lieu de la capitale, y compris les zones très peuplées. C'est ce que montre une équipe Inserm qui a référencé et géolocalisé tous les cas survenus sur la voie publique entre 2000 et 2010.

Davantage de défibrillateurs dans les gares : Voilà ce que proposent des chercheurs suite à leurs travaux sur les lieux où surviennent des arrêts cardiaques dans les rues de Paris. Depuis 2007, de plus en plus de défibrillateurs sont en effet mis à la disposition de tous, un peu partout dans la capitale, mais ils sont placés de façon aléatoire dans des lieux publics. Pour tenter d'améliorer leur distribution, le Centre d'expertise Mort subite (Inserm, AP-HP, Université Paris Descartes), aidé par la Brigade des sapeurs-pompiers de Paris et de l'Atelier parisien de l'urbanisme, a géolocalisé tous les arrêts cardiaques survenus entre 2000 et 2010. Les chercheurs ont ensuite étudié les facteurs influençant la distribution de ces accidents.

Au total, 1 255 arrêts cardiaques survenus sur la voie publique, c'est-à-dire en dehors de l'hôpital et du domicile, ont été recensés au cours de cette période. Les chercheurs les ont situés individuellement sur une carte de la capitale découpée en 2 020 cases renseignant chacune sur leur densité de population, le flux de population et les équipements urbains présents (gare, école, centre commercial, musée...).

L'analyse de ces données montre qu'il n'y a pas d'association entre la fréquence des arrêts cardiaque et la densité des habitations dans une zone donnée. Par contre, il existe une forte association avec la fréquentation d'un lieu, à savoir le nombre de personnes qui y passent au cours d'une journée. Et cinq lieux ressortent particulièrement : les cinq principales gares parisiennes ! C'est ainsi que moins de 1% de la surface de la ville concentre près de 20% du nombre total d'arrêts cardiaques. Les gares, zone à risque d'arrêt cardiaque

Curieusement, les sites touristiques et les musées, aussi fréquentés que les gares, (Notre-Dame, le Louvre ou encore le parc des expositions de la porte de Versailles) ne sont pas associés à une sur-présentation d'arrêts cardiaques. Celle-ci est spécifique des gares où la survenue de ces accidents est globalement cinq fois plus importante que dans ces lieux touristiques. Les auteurs ignorent les raisons de ce phénomène, mais ils suspectent le rôle du stress physique et psychologique généré par les déplacements et les transports. En attendant de clarifier ce point, "les gares parisiennes représentent des zones à risque d'arrêt cardiaque, selon Eloi Marijon*, responsable de ces travaux. Il faudrait donc renforcer la présence des défibrillateurs dans ces lieux plutôt que chercher à l'homogénéiser dans tous les quartiers de la capitale. Et bien sûr, « il faut continuer à sensibiliser le grand public à l'utilisation de ces appareils encore trop rarement utilisés en cas de problème », rappelle-t-il.

Source : E. Marijon et coll. Population Movement and Sudden Cardiac Arrest Location. *Circulation*, édition en ligne du 11 mars 2015

Med.DAY.

MedDay, société biotechnologique axée sur le traitement des troubles du système nerveux, a annoncé vendredi 17 avril 2015 que le critère principal de son essai clinique pivot MS-SPI a été atteint. L'essai portait sur l'efficacité et l'innocuité de MD1003, une biotine de qualité pharmaceutique hautement concentrée, prise à une dose quotidienne de 300 mg dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP) progressive.

Le critère principal de l'étude était la proportion des patients qui démontraient une amélioration après 9 mois de traitement, avec confirmation à 12 mois. Les résultats seront présentés pour la première fois à l'occasion de la séance plénière sur les essais cliniques qui se tiendra le 24 avril au congrès annuel de l'American Academy of Neurology (AAN) à Washington D.C.

« Il est très encourageant que le critère principal ait été atteint malgré le fait que nous avons placé la barre très haute en ce qui concerne la réponse au traitement ». Ce résultat, qui sera annoncé le 24 avril à l'AAN, en même temps que les analyses à l'appui et les données sur l'innocuité, suggère que le MD1003 pourrait contribuer de manière importante et efficace au traitement de la SEP progressive primaire et secondaire », a déclaré le professeur Ayman Tourbah, chercheur principal de l'étude au département Neurologie du CHU de Reims.

« Nous avons consulté les agences de réglementation américaines et européennes à propos de la conception de l'essai et du dosage et nous sommes heureux de constater que les résultats démontrent une amélioration après un an de traitement chez les patients atteints de SEP progressive et aggrave », a affirmé le Dr Frédéric Sedel, président-directeur général de MedDay.

EYEVENSY

Eyevensys développe un procédé de thérapie génique pour traiter les maladies oculaires. Eyevensys a déposé 11 brevets, dont la société détient l'exclusivité. Le dispositif, à usage unique, est adapté au traitement de pathologies oculaires diverses.

Les travaux d'Eyevensys visent à ce jour deux indications ophtalmologiques où les besoins médicaux sont importants et non satisfaits. Il s'agit de l'uvéite, une maladie orpheline, et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), une pathologie plus fréquente et dont la prévalence augmente du fait du vieillissement de la population.

L'équipe d'Eyevensys est l'une des seules à avoir atteint un tel stade de développement pour une approche de thérapie génique non-virale. Le procédé mis au point par Eyevensys est un électrotransfert de plasmides dans le muscle ciliaire de l'œil. Ce procédé permet une expression stable et soutenue de protéines thérapeutiques. Ce traitement, moins invasif que les traitements actuels, permet d'espacer les injections, passant d'une fois tous les 15 jours ou tous les mois à une fois tous les six mois, ce qui pourrait améliorer la qualité de vie des patients. Les doses de médicaments et de protéines, et en conséquence les effets secondaires, seraient réduits. Les premiers résultats précliniques dans des modèles animaux montrent d'ores et déjà l'expression de protéines thérapeutiques jusqu'à 9 mois.

Eyevensys, créée en 2009, est basée à Paris et emploie 5 personnes et a été fondée par Francine Behar-Cohen, Professeur de Médecine à l'Université Paris Descartes, Chef de Département d'Ophtalmologie à l'Hôtel Dieu et Directeur de l'équipe 17 de l'INSERM UMRS872.

Source : <http://www.eyevensys.com>

Ont participé à la rédaction de cette lettre n°29 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Pierre Goule, Jean Marc Grognet, Jean Michel Guillon.