

PÉDIATRIE

Trois anti-infectieux au banc d'essai

Nombreux sont les médicaments développés chez l'adulte et utilisés chez les enfants pour lesquels ils n'ont pas été testés. Les projets européens TINN et TINN2, soutenus par l'Inserm, ont pour but de combler cette lacune pour trois d'entre eux afin d'améliorer l'arsenal thérapeutique contre les infections du nouveau-né.

Uréaplasma

Genre de mycoplasme - bactérie sans paroi cellulaire et donc insensible à la pénicilline - qui produit de l'urée, une enzyme hydrolysant l'urée.

Phénotypage

Détermination des caractéristiques d'un individu liées à son génome

Le constat est sans appel. Près de 90 % des nouveau-nés hospitalisés reçoivent des médicaments développés chez l'adulte, mais dont la plupart n'ont pas été étudiés spécifiquement pour un usage pédiatrique. Les infections graves chez le nourrisson sont pourtant

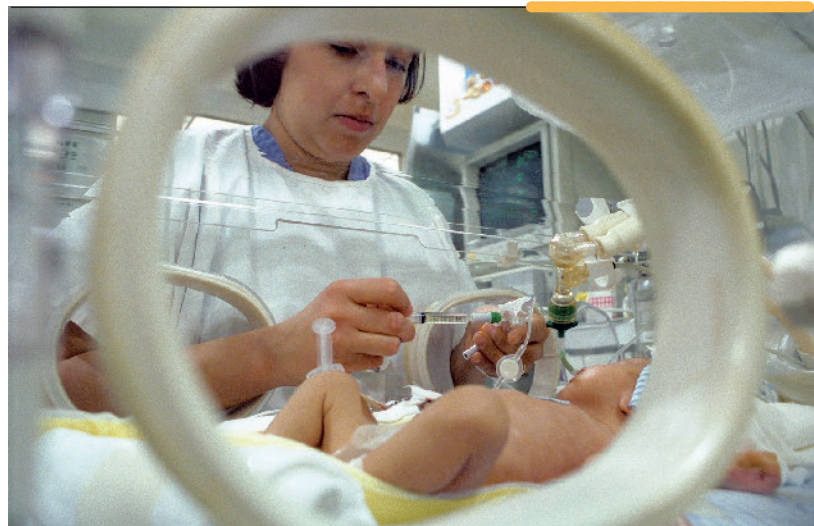
fréquentes. Causées notamment par des bactéries et des champignons, elles sont responsables de séquelles à court et long terme, et d'une forte mortalité. Lorsque le germe n'est pas identifié, le traitement est empirique. Il s'appuie sur les données existantes chez l'adulte ou l'enfant plus âgé, et n'est pas exempt d'effets indésirables.

C'est dans ce contexte que sont nés en 2007 et en 2010 TINN (*Treat Infections in Neonates*) et TINN2. Coordonnés par Évelyne Jacqz-Aigrain (☛), directrice

du service de Pharmacologie pédiatrique et pharmacogénétique du centre d'investigation clinique 9202 de l'hôpital Robert-Debré, à Paris, et soutenus par l'Inserm, ces projets quinquennaux rassemblent une quinzaine de partenaires européens autour de recherches sur trois anti-infectieux : la ciprofloxacine, un antibiotique utilisé en cas d'infection néonatale causée par des germes multirésistants, le fluconazole, un antifongique administré chez le nouveau-né en prévention ou pour le traitement d'une candidose, et l'azythromycine, un antibiotique actif contre des infections bactériennes à uréaplasma (☛). Objectif : étudier ces trois médicaments pour qu'ils obtiennent une *Puma* (*Paediatric Use Marketing Authorisation*), une demande d'autorisation particulière de commercialisation des médicaments. Entrée en vigueur en 2007, elle concerne les traitements qui ne sont plus couverts par un brevet, déjà disponibles sur le marché pour l'adulte ou le grand enfant, mais qui ne bénéficient d'aucune donnée ou formulation adaptée à un usage dans tous les groupes d'âge pédiatrique. Problème : réaliser des essais cliniques chez les nouveau-nés est très complexe et soulève maintes questions d'ordre pratique et éthique. « *Les nouveau-nés constituent un groupe très hétérogène : certains sont nés à terme, d'autres prématurés ou très prématurés, explique la praticienne. Or, un retard de maturation, quel qu'il soit, peut expliquer un comportement différent des médicaments chez l'enfant.* » Doux

« Étudier trois médicaments pour qu'ils obtiennent une autorisation particulière de commercialisation, »

une collaboration européenne qui regroupe différents centres, afin d'atteindre un nombre suffisant de nouveau-nés et d'investigateurs formés, indispensables à un large essai thérapeutique. « *Il est également délicat, dans une situation aussi stressante que celle d'un nouveau-né prématuré en réanimation, de demander aux parents l'autorisation*



© EDWIGE/BSIP

d'inclure leur bébé dans un essai thérapeutique et d'avoir immédiatement leur consentement, ajoute-t-elle. Le taux de refus, compréhensible, est important. »

Pour l'heure, les étapes réglementaires des essais cliniques ont été amorcées. « *Pour la ciprofloxacine, des études de toxicité animale juvénile ont été réalisées en collaboration avec l'unité Inserm Physiopathologie, conséquences fonctionnelles et neuroprotection des atteintes du cerveau en développement, dirigée par Pierre Gressens (☛) à l'hôpital Robert-Debré, et plus particulièrement la plate-forme de phénotypage (☛) néonatal murin Phenopups, dirigée par Jorge Gallego (☛). Une étude de pharmacocinétique sur le devenir des médicaments dans l'organisme a été finalisée au Royaume-Uni, 55 nouveau-nés ont été inclus : les résultats sont en cours d'analyse.* » Quant au fluconazole et à l'azythromycine, les essais débiteront prochainement. Affaire à suivre donc pour ces médicaments qui devraient être bientôt labellisés « nouveau-né ». ■ **Véronique Meder**

www.phenopups.com

Les nouveau-nés sont traités avec des médicaments testés pour l'adulte ou le grand enfant.

☛ Évelyne Jacqz-Aigrain : CIC 9202 Robert-Debré - Université Paris Diderot-Paris 7

☛ Pierre Gressens et Jorge Gallego : unité 676 Inserm - Université Paris Diderot-Paris 7, Physiopathologie, conséquences fonctionnelles et neuroprotection des atteintes du cerveau en développement

EN BREF

INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGÜE

La glycémie, indicateur de survie

Une glycémie élevée pourrait-elle être le pronostic d'un décès dans les 30 jours suivant une insuffisance cardiaque aiguë ? Affirmatif, annoncent Alexandre Mebazaa et Étienne Gayat, sous la direction de Alain Cohen-Solal (☛) de l'unité Biomarqueurs et maladies cardiaques. Leur étude a porté sur une large cohorte multinationale de 8 213 patients admis aux urgences pour cette pathologie. Après 30 jours, 618 patients sont décédés. Or, la concentration moyenne de glucose dans leur sang s'élevait à 8,9 mmol/l à leur admission, contre 7,4 mmol/l pour les autres patients. Ce marqueur présente l'avantage d'être simple à détecter tout en étant indépendant de facteurs connus comme l'âge ou la fonction rénale, et même du statut diabétique ou non du patient. Cette étude permet d'entrevoir l'ajout de ce marqueur pronostique simple à ceux déjà relevés lors de l'admission. **P. N.**

☛ Alexandre Mebazaa, Étienne Gayat et Alain Cohen-Solal : unité 942 Inserm - Université Paris-Diderot-Paris 7

☛ A. Mebazaa, E. Gayat et al. *Journal of the American College of Cardiology*, 16 janvier 2013 (en ligne)

SURPOIDS

Pas de « light » pour nos bébés

Les résultats de l'étude menée par Marie-Françoise Rolland-Cachera, sous la direction de Serge Hercberg (☛), du laboratoire d'épidémiologie nutritionnelle, va à l'encontre d'une idée reçue : manger « light » durant les premières années de vie ne réduit pas les risques d'obésité à l'âge adulte. Bien

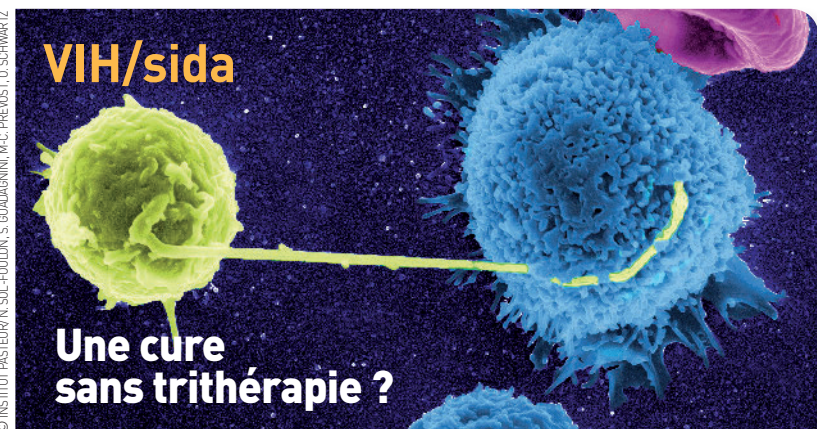
au contraire. C'est en suivant les enfants de la cohorte ELANCE (Étude longitudinale alimentation nutrition croissance des enfants) depuis l'âge de 10 mois jusqu'à 20 ans que ce constat a été établi. Ainsi, une alimentation pauvre en matière grasse durant les jeunes années accroît à l'âge adulte les risques de surpoids et de résistance à la leptine, cette hormone qui régule les réserves de graisse et donne la sensation de satiété. Comme le stipulent les recommandations sanitaires donc : ne mettons pas les bébés au régime. **P. N.**

☛ Marie-Françoise Rolland-Cachera, Serge Hercberg : unité 557 Inserm/Inra/CNAM - Université Paris 13-Paris Nord

☛ M.-F. Rolland-Cachera et al. *International Journal of Obesity*, 13 novembre 2012 (en ligne) doi:10.1038/ijo.2012.185



© BOISSONNET/BSIP



© INSTITUT PASTEUR/IN. SOL-FOLLON, S. GUADAGNINI, M.C. PRÉVOST, O. SCHWARTZ

VIH/sida

Une cure sans trithérapie ?

Une extension membranaire met en contact un lymphocyte infecté (jaune) avec un lymphocyte qui ne l'est pas (bleu).

Contrôler le virus du sida chez les séropositifs sans avoir recours à la trithérapie à vie serait possible.

C'est ce que confirme une étude espagnole à laquelle a participé Brigitte Autran (☛) de l'unité Immunité et

infection, à l'hôpital Pitié-Salpêtrière, à Paris. Ces chercheurs ont, en effet, observé une réponse du système immunitaire limitant la réplication du virus lorsqu'ils injectent chez des patients certains de leurs propres globules blancs associés à des virus du VIH inactivés par la chaleur. Douze semaines après l'injection et l'arrêt de la trithérapie, la charge virale dans le plasma

diminue pour plus de la moitié des patients traités. De plus, cette baisse est associée à une augmentation de l'activité des lymphocytes T contre le VIH-1. Ces travaux valident donc le concept de cure fonctionnelle contre le sida. **S. P.**

☛ Brigitte Autran : unité 945 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie, équipe Immunité et immuno-génétique des infections virales et vaccins

☛ F. Garcia et al. *Science Translational Medicine*, 2 janvier 2013, 5 (1166) : 166ra2

Sclérose latérale amyotrophique

La microglie *in vivo*

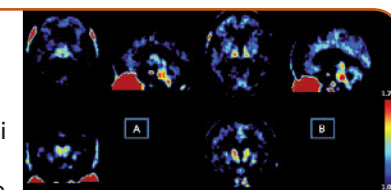
La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie qui frappe les neurones moteurs. Leur mort conduit à une paralysie progressive dont l'issue est fatale au bout de trois ans en moyenne. L'une des causes principales de la maladie serait une inflammation du cortex cérébral dont l'origine est l'activation de la microglie, ces macrophages du système nerveux central. Jusqu'à ce jour, seules des études, menées suite

à des autopsies, à des stades avancés de la SLA ont pu corroborer cette piste. L'élaboration d'un nouveau marqueur pour la tomographie par émission de positons (TEP) (☛) par Philippe Corcia (☛), de l'unité Imagerie et cerveau, sous la direction de Maria-Joao Ribeiro (☛) également praticienne au CHRU de Tours, a permis de déceler une activation de la microglie à des stades précoces de la maladie chez des patients vivants.

Le radiopharmaceutique DPA-714 a ainsi pu mettre en évidence ce phénomène chez 10 patients atteints de SLA. Si ce nouvel outil était validé lors de tests complémentaires, cela permettrait d'étudier l'efficacité de traitements de l'activation de la microglie. **P. N.**

☛ Philippe Corcia et Maria-Joao Ribeiro : unité 930 Inserm - Université François-Rabelais, Tours

☛ P. Corcia et al. *PLoS One*, 31 décembre 2012 ; 7(12) : e52941 doi : 10.1371/journal.pone.0052941



Images obtenues grâce au DPA-714 : volontaire sain à gauche, patient SLA à droite

TEP

Examen d'imagerie médicale qui permet de visualiser l'activité métabolique d'un organe grâce à la désintégration d'un marqueur radioactif injecté au patient.