

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

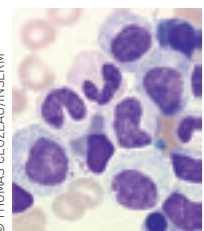
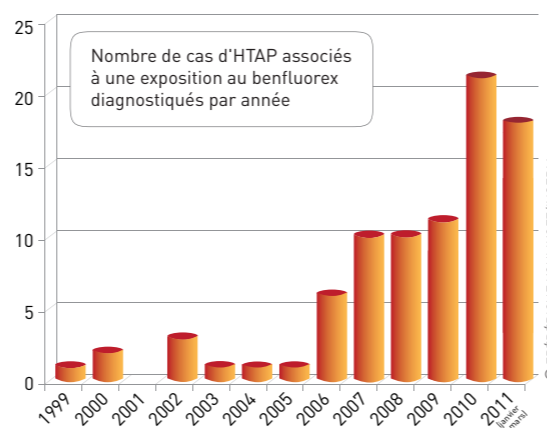
■ R. Souza et al. *European Respiratory Journal*, février 2008 ; 31 (2) : 343-8

■ 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

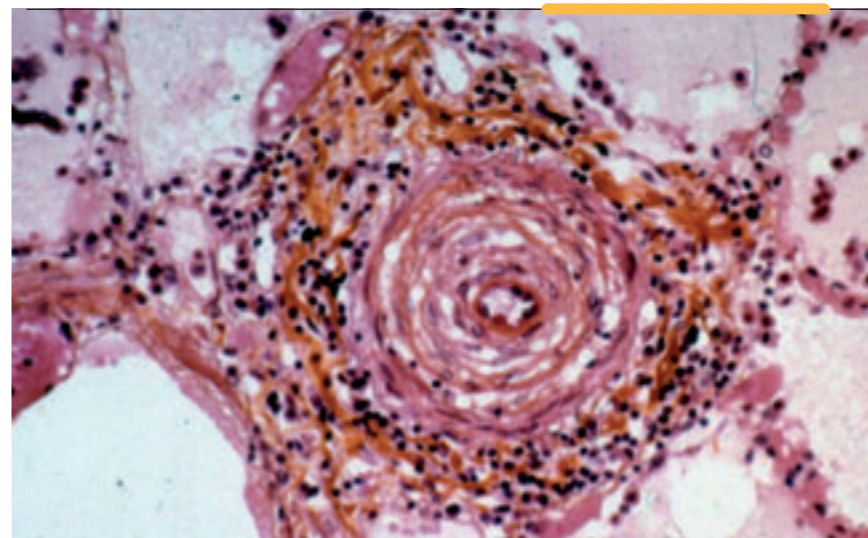


La vaginose bactérienne, dérèglement de la flore vaginale, est une infection relativement bénigne qui peut cependant provoquer des naissances avant terme. Afin de mieux comprendre les causes de cette maladie,

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.* »

« *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

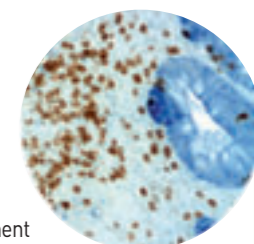
Cancer colorectal

La preuve par le sang

Alors que la biopsie, directement réalisée au sein de la tumeur, demeure 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), prédicteurs de survie lors d'un cancer colorectal (en bleu)