ABRNP Association des Biologistes des Regions Nord Picardie

Cher confrère, Marcq-en-Barœul, le 4 octobre 2016

Presse@Presse

Nouveaux anticoagulants - Xarelto se confronte à la « vraie vie »

Si les essais contrôlés sont un passage obligé pour l'enregistrement d'une nouvelle molécule, il est de plus en plus évident qu'ils doivent être suivis par des études de types différents visant à confirmer l'efficacité et la tolérance à plus long terme, dans les conditions habituelles d'utilisation. Bayer l'a bien compris consacrant 50 % de son budget de R&D de Xarelto (rivaroxaban) à de telles études. Avec, à la clé, de nouvelles démonstrations apportées lors du congrès de l'ESC à Rome.

Les résultats de Xapass, étude prospective non-interventionnelle réalisée au Japon, viennent confirmer les essais de phase III, Rocket-AF et J-Rocket-AF chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV).

En particulier, en termes de tolérance l'incidence des saignements majeurs est de 1,02/100 années-patients et celle des hémorragies intracrâniennes de 0,43/100 années-patients. L'incidence composite (AVC, embolie systémique et infarctus du myocarde) est de 1,35/100 années-patients et celle des AVC ischémiques de 0,90/100 années. Ces résultats sont conformes à ceux observés dans les essais de phase III, en sachant que les populations ne sont pas totalement superposables (risque ischémique plus faible dans Xapass) et que les doses utilisées sont moins élevées dans la vraie vie…

Registres et banques de données

À côté de ces études prospectives, les études rétrospectives fournissent également des données très intéressantes, comme l'analyse des registres suédois qui a permis de recenser, d'octobre 2012 à décembre 2014, 7 273 patients traités par rivaroxaban et 50 225 par warfarine. On constate que si l'incidence des saignements majeurs est équivalente dans les deux groupes, celle des hémorragies intra crâniennes est significativement inférieure sous rivaroxaban (0,62 vs 0,88/100 années-patients ; HR = 0,63 ; IC 95 % ; 0,40-0,99).

Enfin, le Pr C. Coleman (Connecticut) a montré l'intérêt de l'analyse de banques de données, comme celles fournies par l'US Market Scan claims data : plus de 62 000 patients souffrant du FA et traités par NACO ou warfarine. Quand on compare les groupes rivaroxaban et warfarine, on observe dans le premier une réduction de 47 % du risque d'hémorragie cérébrale (significative), de 27 % des accidents ischémiques cérébraux (non significatif) et de 39 % des événements ischémiques ou hémorragiques (significatif).

Ainsi, conclut le Pr Coleman, il est réconfortant de constater que dans la fibrillation auriculaire comme dans les autres indications du rivaroxaban, les différents types d'études dans la vraie vie, aboutissent à des résultats comparables à ceux observés lors des essais contrôlés de phase III.

Presse@Presse

Maladie de Crigler-Najjar - Un pas décisif vers une thérapie génique

Des chercheurs du Généthon sont parvenus à corriger de façon prolongée, chez la souris, le déficit en DP glucuronosyltransferase 1A1 caractéristique de la maladie de Crigler-Najjar. L'équipe Immunologie et thérapie génique des maladies du foie du Généthon vient de publier ses résultats dans la revue « Molécular Therapy Methods and Clinical Development ». En l'absence de DP glucuronosyltransferase 1A1, qui permet la conversion de la bilirubine en bilirubine conjuguée susceptible d'être excrété dans la bile, les patients atteints par la maladie de Crigler-Najjar sont victimes d'une accumulation de bilirubine.

En plus du teint jaune caractéristique de cette pathologie, les malades peuvent être amenés à connaître d'importants dommages neurologiques aux conséquences potentiellement fatales. Le patient risque de subir des dommages cérébraux au-delà d'un taux de 20 mg/dL de bilirubine. Le diagnostic se fait généralement à la naissance suite à l'observation d'un de niveau de bilirubine très élevé et d'une jaunisse persistante.

La lumière pour seule planche de salut

Le seul traitement actuellement employé est l'utilisation de lumière bleue, pendant 10 à 12 heures par jour, pour dégrader la bilirubine. Cette approche montre rapidement ses limites puisque l'épaississement de la peau avec l'age réduit son efficacité et ne peut pas empêcher les pics d'hyperbilirubinémie liés aux traumatismes. À long terme, la transplantation hépatique devient la seule solution pour rétablir la production de DP glucuronosyltransferase 1A1. *« Les patients peuvent atteindre l'âge adulte*, poursuit le Dr Mingozzi. *Certains ont même des enfants, mais leur qualité de vie reste très mauvaise. »*

Les chercheurs du Généthon, en association avec Giulia Bortolussi du centre internationnal d'ingénierie génétique et de biotechnologie de Trieste, en Italie, et Remco van Dijk de l'institut Tytgat de recherche sur le foie et l'intestin (Amsterdam) ont donc tenté d'introduire un gène codant pour l'enzyme manquante via un adeno virus. *« C'est un virus dont on connaît bien les profils d'efficacité et de sécurité*, explique le Dr Mingozzi, *nous avons amélioré notre montage à l'aide d'une séquence initiatrice conçue pour augmenter l'expression du gène »*. Les auteurs ont noté que, un an après l'injection, les niveaux de bilirubine restaient élevés.

Transmission de l'épisome

« Le matériel génétique apporté par les vecteurs AAV a la particularité de rarement s'intégrer au génome des cellules, et de rester sous la forme d'un épisome, une sorte de petit chromosome indépendant, précise le Dr Mingozzi, *on ne sait pas très bien si les épisomes se transmettent au cours de la mitose, mais des données obtenues avec d'autres gènes montrent que l'expression persiste dans le foie des animaux de grande taille, même au bout de 10 ans, et malgré le turnover important des cellules du foie. »*

Les chercheurs viennent de terminer des études toxicologiques en injectant à des rats des doses 5 fois supérieures à celles utilisées dans l'étude parue dans « Molecular Thérapy Methods and Clinical Development », et le vecteur destiné à l'essai de phase I est déjà en cours de production dans les salles blanches du Généthon qui disposent d'un statut d'établissement pharmaceutique pour les médicaments innovants.

Presse@Presse

Avec nos sentiments dévoués