# Brèves des Cahiers de santé N°51

*Publié le 27 décembre 2024 par La rédaction*

©

**Victor Ambros et Gary Ruvkun, ont été récompensés, le 7 octobre, par le prestigieux prix Nobel de médecine pour leur découverte du micro-ARN**

Le prix Nobel de médecine est attribué aux Américains Victor Ambros et Gary Ruvkun. Ils ont identifié une nouvelle classe de molécule ARN minuscule jouant un rôle fondamental dans la régulation de l'activité des gènes. Ce micro-ARN qui joue un rôle crucial dans la régulation de l'activité des gènes. Les micro-ARN, ces minuscules molécules présentes dans nos cellules, « *sont d'une importance fondamentale pour le développement et le fonctionnement des organismes* », a déclaré le jury du prix Nobel de médecine. Cette découverte va aider à contrôler l'expression des gènes dans certaines maladies. "*Un dérèglement de la régulation des gènes peut entraîner des maladies graves telles que le cancer, le diabète ou l'auto-immunité*, explique le comité Nobel dans son communiqué. *C'est pourquoi la compréhension de la régulation de l'activité des gènes est un objectif important depuis plusieurs décennies.* " Beaucoup de chercheurs essayent de voir si les micro-ARN ne peuvent pas être utilisés pour détecter différentes formes d'obésité

ou de maladies métaboliques. Les micro-ARN sont aussi très étudiés dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

**Greffe hépatique pour métastases de cancer colorectal : un réel bénéfice et un espoir de guérison**

La transplantation hépatique, combinée à une chimiothérapie, améliore significativement la survie globale des patients avec métastases hépatiques non résécables de cancer colorectal, selon un essai européen coordonné par une équipe française. Lors de leur présentation au congrès de l'American Society of Clinical Oncology en juin, les résultats de l'étude TransMet ont reçu un « *écho considérable dans la communauté oncologique* », rapporte le Pr René Adam, directeur général de l'European Liver Transplant Registry (ELTR). Son équipe du centre hépato-biliaire de l'hôpital Paul-Brousse (AP-HP) a en effet démontré les bénéfices significatifs d'une transplantation hépatique, combinée à une chimiothérapie, dans le cancer colorectal métastatique. Les résultats sont publiés dans *The Lancet*.

La prise en charge des métastases hépatiques du cancer colorectal varie selon les patients. Dans environ 20 % des cas, la chirurgie est indiquée et permet d'obtenir une survie à 5 ans de l'ordre de 40 à 50 %. Dans 20 à 30 % des cas, les malades ne sont pas opérables d'emblée mais seulement après une chimiothérapie qui rend les métastases résécables. Chez ces patients, le taux de survie à 5 ans peut atteindre 30 à 40 %. Il reste ainsi 60 % de malades chez lesquels les métastases ne sont résécables ni d'emblée, ni après une chimiothérapie. Actuellement, 60 % de patients sont inéligibles à la chirurgie.

En Norvège, seul pays où il y a plus de donneurs que de receveurs, cette approche a été mise en application et a donné de bien meilleurs résultats. C'est pour conforter cette première expérience que l'essai TransMet a été lancé. Sous la houlette de l'équipe du Pr Adam, 20 centres ont participé à cet essai randomisé baptisé TransMet : 14 en France, 4 en Belgique et 2 en Italie. Au total, 94 patients âgés de 18 à 65 ans ont été inclus. Tous présentaient des métastases exclusivement hépatiques, non résécables et bien contrôlées par au moins trois mois de chimiothérapie et au plus trois lignes de traitement. Les résultats montrent un net bénéfice de la transplantation hépatique. Selon l'analyse, les patients transplantés avaient une survie à 5 ans de 73 %, contre 9 % pour ceux n'ayant été traités que par chimiothérapie. Après un suivi médian de 50 mois, 42 % des malades étaient en rémission complète après transplantation contre

seulement 3 % après chimiothérapie seule. L'écart est « *considérable* », relève le Pr Adam : « *On offre une réelle perspective de guérison à des patients qui autrement n'avaient qu'une chance infime de survie à 5 ans.* ». Ces résultats invitent à une réévaluation des recommandations cliniques. « *Cet essai va manifestement changer la pratique pour les patients qui ont des métastases uniquement hépatiques et qui répondent bien à la chimiothérapie* », anticipe le Pr Adam. Le changement de pratique attendu s'accompagne d'un changement de concept : « *C'est la première fois que l'on démontre qu'une maladie métastatique peut bénéficier d'un gain de survie par le retrait de l'organe métastatique dans le cadre d'un cancer digestif* », poursuit-il.

**Sanofi arrêtera son vaccin contre la dengue en 2026**

Le Doliprane n'est pas le seul médicament que Sanofi s'apprête à abandonner. Le géant pharmaceutique arrêtera définitivement, au troisième trimestre 2026, la production et la commercialisation de son vaccin contre la dengue, Dengvaxia, fabriqué à Neuville-sur-Saône, en raison de « la faible demande mondiale pour ce vaccin ». C'est donc bien une décision économique sur critères de rentabilité financière qui est prise.

Il y a quelques mois, la Haute autorité de santé constatait que « du fait des restrictions liées à son utilisation, et de la faible demande », la production et la commercialisation du vaccin Dengvaxia avaient été arrêtées au 31 mars 2024. Contacté par *Le Progrès*, Sanofi confirme que « la décision a été prise d'arrêter le vaccin tétravalent contre la dengue (vivant, atténué) Dengvaxia au troisième trimestre 2026 en raison de la faible demande mondiale pour ce vaccin ». Cette décision « n'est pas motivée par des problèmes de qualité, de sécurité ou d'efficacité », précise le groupe.

Sanofi indique avoir « informé à l'avance de cette décision les organisations mondiales de santé, les agences de réglementation et les autorités locales/gouvernements afin de faciliter la prise de conscience et la planification dans les pays où Dengvaxia est enregistré ». Le groupe assure que Dengvaxia « continuera d'être disponible pour administration » jusqu'à la fin du mois d'août 2026 dans les pays où il est actuellement fourni.

Cette décision intervient alors qu'un autre vaccin contre la dengue, le japonais Qdenga, est autorisé en Europe depuis décembre 2022 et que la HAS s'apprête à rendre ses recommandations définitives pour ce vaccin.

La production de Dengvaxia avait été suspendue à plusieurs reprises dans l'usine de Neuville-sur-Saône, spécifiquement construite pour produire ce vaccin. En juin 2020, à l'occasion d'une visite d'Emmanuel Macron à Marcy-L'Etoile, Sanofi avait annoncé la création d'une nouvelle usine de production de vaccins, modulable, sur ce site Neuville. Elle a été inaugurée par Emmanuel Macron le 10 septembre dernier. D'un montant de 500 M€, ce projet a été financé pour moitié par l'État. Quel gâchis !! Qui en parle ?

Pour un expert en virologie qui a souhaité garder l'anonymat, arrêter le vaccin Dengvaxia « c'est prendre un risque » en termes de santé publique. Alors que le vaccin japonais Qdenga est autorisé en Asie, en Amérique du Sud et en Europe depuis 2022, ce virologue estime que se retrouver prochainement avec « un seul vaccin » est d'autant plus risqué qu'une étude sur le suivi à 4-5 ans d'enfants âgés de 4 à 16 ans, vaccinés avec Qdenga, montre une efficacité plus faible chez les enfants n'ayant jamais été exposés à la maladie.

**Le séquençage génétique met le turbo**

La 10e édition du congrès de la Société française de médecine prédictive et personnalisée (SFMPP) a insisté sur les accélérations nécessaires, réglementaires et techniques, pour le séquençage en pratique clinique. Alors qu'une mise à disposition élargie semble enfin se débloquer, l'objectif est désormais d'avoir les résultats le plus vite possible avec la dernière génération ultrarapide. Cette prouesse technique, réalisée en 48 heures, est rendue possible par le séquençage de 3e génération.

Si le testing génétique est déjà utilisé dans la prise en charge du cancer et des maladies rares, le séquençage ultrarapide se présente comme un moyen pour faciliter l'accès à la médecine prédictive et personnalisée en pratique courante. « *Le séquençage ultrarapide nous offre la possibilité de réduire significativement les délais d'analyses génétiques, que ce soit à des fins de dépistage anté- et néonatal ou de caractérisation d'un cancer ; ce qui nous permettra de proposer l'analyse plus largement à nos patients afin de leur offrir une prise en charge personnalisée le plus précocement possible* », expose le Pr Pascal Pujol, président de la SFMPP et oncogénéticien au CHU de Montpellier. Depuis plusieurs années, les oncologues et les sociétés savantes déploraient la saturation du RIHN (Référentiel des actes innovants hors nomenclature) et de la liste complémentaire. Le remboursement tant attendu est à portée de main. Les sessions de cette 10e édition n'ont fait que rappeler l'importance de rendre disponible l'analyse génétique pour assurer un accès égalitaire à un soin performant. Ainsi, la mise en place du RIHN 2.0 dans la loi de

financement de la sécurité sociale 2023, a permis l'accélération du passage en droit commun des tests génétiques dans les cancers du poumon, du sein et le mélanome en janvier 2024, ou encore dans le cancer de l'ovaire en 2022.

Dans le cas particulier du cancer du sein, le test de dépistage du statut BRCA 1/2 est en effet devenu central. La stratification du risque familial et la recherche du statut BRCA (mutations germinales) permet de proposer une ablation chirurgicale préventive ; en cas de cancer, le statut BRCA 1/2 permet de poser l'indication d'une thérapie ciblée. **Le délai d'obtention des résultats du test BRCA 1/2 est d'environ six mois dans la plupart des laboratoires, c'est une perte de chance énorme pour les patients.**

Le testing génétique permet aussi d'évaluer la tolérance ou la résistance aux traitements. C'est le cas par exemple du test génétique de déficience en DPD induisant la toxicité au 5-Fluorouracile, test exigé par les autorités de santé avant le démarrage du traitement.En 10 ans, ce sont plus de 100 nouvelles molécules dont les indications reposent sur des tests génétiques.