

Le retour de l'insuline inhalée aux États-Unis

Des doutes persistent sur l'intérêt de cette nouvelle présentation.

DAMIEN MASCRET @damascr

DIABÈTE La troisième fois aura été la bonne. Après deux échecs devant la FDA, l'agence américaine du médicament, Afrezza a finalement été approuvée le 27 juin aux États-Unis. Une insuline de courte durée d'action qui s'administre par voie inhalée, c'est-à-dire grâce à une grande inspiration comme dans le cas des médicaments de l'asthme.

A priori, le concept d'une insuline qui ne nécessite pas de piqûre est séduisant et l'homme d'affaires américain Alfred Mann, 88 ans, qui a déjà englouti près d'un milliard de dollars de sa fortune personnelle dans le développement de la molécule, via son entreprise MannKind, y croit dur comme fer. « La décision de la FDA valide les années de recherche clinique et d'engagement qui ont rendu possible le développement de ce traitement unique », a-t-il aussitôt déclaré. Mais si Afrezza est effectivement unique, c'est d'abord parce que les autres laboratoires engagés dans cette voie ont tous renoncé.

En janvier 2006, après l'autorisation par la FDA de son insuline inhalée, la

première jamais commercialisée, Pfizer ouvrait la marche. La firme américaine prévoyait, comme MannKind aujourd'hui, des ventes dépassant le milliard de dollars. Neuf mois plus tard, celles-ci s'élevaient péniblement à 12 millions de dollars et en octobre 2007, Pfizer cessait la vente du médicament. Un échec commercial retentissant qui devait coûter 2,8 milliards de dollars au géant de la pharmacie.

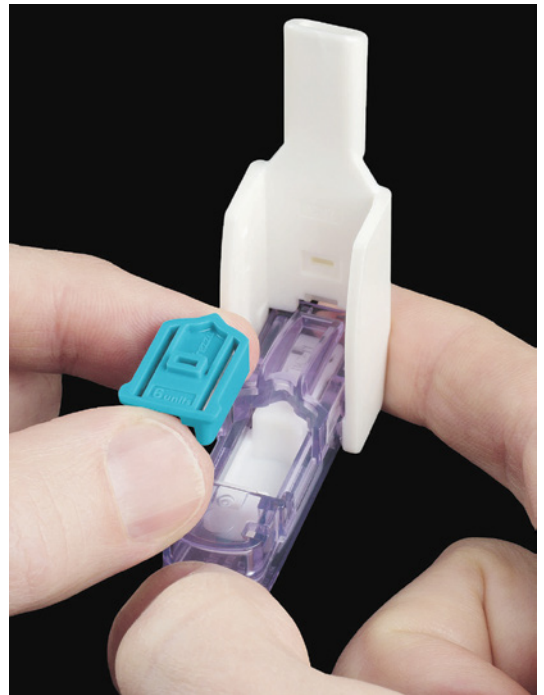
Risque d'augmentation des cancers du poumon

MannKind pourrait bien connaître la mésaventure de Pfizer, car de nombreuses ombres planent sur Afrezza, en dépit de l'autorisation de la FDA. Tout d'abord concernant l'efficacité de la molécule. Dans les essais réalisés, Afrezza « n'a pas été inférieure » aux insulines de courte durée d'action injectées en sous-cutanée au moment des repas pour réduire le pic glycémique (taux de sucre dans le sang, NDLR) qui les accompagne. Un résultat peu enthousiasmant même si la voie d'administration inhalée demeure un avantage apparent.

Apparent, car en réalité c'est précisé-

ment là que se niche l'une des préoccupations majeures avec ce nouveau médicament : le risque pour les poumons. À court terme d'abord, puisque des spasmes sévères des bronches ont été observés chez les patients utilisant Afrezza alors qu'ils souffraient d'asthme ou de bronchite chronique (BPCO). L'utilisation de l'insuline inhalée est donc contre-indiquée chez eux. Même chose pour les fumeurs, car l'absorption de la dose d'insuline risque alors d'être considérablement augmentée, avec un risque subséquent d'hypoglycémie.

À long terme, ensuite, un risque d'augmentation des cancers du poumon ne peut être écarté. Enfin parce que « Afrezza ne peut se substituer à des insulines de longue durée d'action », insiste la FDA. Elle ne supprime donc pas complètement la nécessité des injections quotidiennes, même si elle peut en réduire le nombre. Alfred Mann reste convaincu que MannKind va maintenant trouver un grand laboratoire pharmaceutique pour l'aider à vendre Afrezza et convaincre les prescripteurs. Les réticences de la FDA risquent cependant de refroidir les plus optimistes. ■



L'inhalateur pour insuline Afrezza, un concept qui ne nécessite pas de piqûre, a été approuvé vendredi aux États-Unis. DAMION EDWARDS FOR MANNKIND

Des « boîtes quantiques » à l'assaut du monde

Une famille de nanocristaux aux propriétés étonnantes commence à avoir des applications électroniques et médicales.

MARC CHERKI @mcherki

PHYSIQUE La naissance des « quantum dots », appelés aussi « QD » ou « boîtes quantiques », doit beaucoup au hasard. C'était il y a plus de trente ans, à l'époque de l'URSS, à l'Institut d'optique d'État Vavilov de Leningrad. « À la fin des années 1970, nous les appelions des semi-conducteurs », rappelle Alexei Ekimov, qui a été le premier à mettre en évidence les caractéristiques optiques étonnantes de minuscules cristaux de sélénium de cadmium, formés presque par erreur dans une matrice de verre. Il étudiait alors les différents alliages possibles pour la microélectronique, a-t-il indiqué au Figaro, en marge d'un colloque qui a réuni, fin mai, à l'ESPCI à Paris, les pionniers de cette jeune discipline.

C'était donc sans comprendre ce qu'il avait créé que le chercheur publie, en 1980, l'article fondateur, de ce qui deviendra les quantum dots, vus à l'époque comme une sorte de verre, un peu comme les anciens vitraux des cathédrales. Peu après, son collègue soviétique Alexander Efros, chercheur en physique

théorique, explique le mécanisme de rayonnement de ces nanocristaux. De très petites tailles, ils piègent les électrons à l'intérieur de leurs minuscules dimensions.

Un QD se comporte comme un très gros atome (exotique). Car il n'est composé de quelques dizaines à quelques milliers d'atomes, qui s'organisent dans une sorte de super réseau cristallin, ce qui confère au cristal des propriétés optiques très particulières. Son rayonnement est en effet lié à sa taille : dans le cas du sélénium de cadmium, à 2 nm (nanomètre ou milliardième de mètre) il émet dans le bleu, et à 6 nm dans le rouge. Après avoir été éclairé, ce qui « excite » les électrons qui le composent, le QD émet une lumière fluorescente très pure (dont le spectre d'émission est très étroit). Comme il n'est composé que d'un faible nombre d'atomes, le cristal a un comportement « quantique ». Deux autres paramètres influent sur sa fluorescence : sa composition et sa forme. D'autres matériaux ont donc été testés. Notamment un mélange de cadmium-sélénium-soufre et zinc, utilisé pour de récentes applications.

« Nous avions entrepris nos recherches par curiosité », se rappelle, quant à lui, l'Américain Louis Brus, chercheur dans les années 1980 aux Bell Labs, à Murray Hill dans le New Jersey. En améliorant l'expérience soviétique, il réussit à produire des nanocristaux en suspension dans un liquide. La méthode est perfectionnée par l'un de ses étudiants qui parvint en 1993 à contrôler la taille des QD. « La méthode est simple : il s'agit d'ajouter un sel dans une solution, à une certaine concentration », rappelle Louis Brus. Une fois que la solution est saturée en sel, des cristaux se forment.

Les premiers avaient la forme de minuscules billes. Puis d'autres chercheurs améliorèrent encore le procédé et réussis-

sent à créer une sphère dans une coque, puis, en 2000, des bâtonnets. Plus récemment, en 2007, à l'ESPCI, « nous avons obtenu un film très fin, de quelques couches atomiques, un peu comme un feuillet de graphène. Nous l'avons créé par hasard en jouant avec les molécules organiques », rappelle Benoît Dubertret, directeur de recherche au CNRS.

Les applications « ne sont pas toutes explorées à ce jour », estime le scientifique Jacques Lewiner, un des fondateurs de la jeune pousse Nexdot, spécialisée dans les QD du futur. Associés à des molécules liantes (ou « ligands »), les QD peuvent devenir hydrophiles et servir de marqueurs pour des applications biomédicales. Car ils émettent une couleur spécifique qui peut être utilisée pour aider à la visualisation médicale, par exemple pour détecter une tumeur. Une technique déjà testée pour remplacer des traceurs médicaux radioactifs.

Pour l'affichage, les QD servent de source lumineuse plus pure pour les diodes électroluminescentes et, de ce fait, restituent une plus grande palette de couleurs, plus proches de la réalité. Ils sont déjà utilisés pour l'écran d'une ta-

blette d'Amazon et un téléviseur de Sony. Bien d'autres utilisations sont espérées en microélectronique et pour l'énergie. Ils peuvent servir à convertir en électricité les rayons du soleil, comme une cellule photovoltaïque. De plus, des feuillets de QD, enfermés dans un dispositif électronique, pourraient créer une nouvelle famille de condensateurs pour stocker l'énergie, à l'instar de batteries. Utilisés dans une peinture, ils pourraient transformer en écran numérique souple une feuille de papier. Un lot de QD, confiés à un cryosonde, pourrait servir de clé de cryptage unique de courriels.

Le marché devrait flirter avec « les 3 milliards d'euros en 2018-2020 contre 100 millions en 2013, selon des études récentes », indique Benoît Dubertret. Toutefois, les composants de sels de cadmium-sélénium peuvent être parfois nocifs pour la santé. Afin de lever cet obstacle, les chercheurs explorent d'autres matériaux (indium phosphore). Bref, « plusieurs domaines de l'électronique moderne pourraient être revisités au moyen de nanoparticules simples et peu coûteuses à élaborer », ajoute Benoît Dubertret. ■

1980
Année de publication
de l'article fondateur, de ce qui
deviendra les quantum dots

Moins de plastique que prévu dans les océans

Une campagne de mesure mondiale a cartographié pour la première fois les microparticules en suspension.

CYRILLE VANLERBERGHE @CyrilleVan

POLLUTION Le problème de la pollution des océans par les déchets plastiques commence à être bien connu, comme le prouve l'annonce du retrait des microbilles de plastique par les plus grandes marques de produits cosmétiques (nos éditions du 28 juin 2014). Mais faute de mesures globales, les estimations de la gravité du phénomène varient d'un facteur mille ! Après une campagne océanographique autour de la planète en 2010, une équipe de scientifiques espagnols menés par Andrés Cozar (université de

Cádiz) a réalisé la première carte mondiale des concentrations de microparticules de plastiques (de moins d'un centimètre de long) en suspension dans l'eau. Dans la revue américaine *PLoS*, ils démontrent que les plus fortes concentrations de ces polluants se trouvent bien dans les cinq grands gyres subtropicaux, ces grands tourbillons formés par les courants marins dans le Pacifique, l'Atlantique et l'Océan Indien. En revanche, leurs relevés donnent une quantité globale de microparticules de plastique allant de 7 à 35 milliers de tonnes. « C'est une mesure qui ne surprend pas les spécialistes, mais qui est quand même beaucoup

plus basse que bien des estimations existantes », commente François Galgani, spécialiste des effets des pollutions marines à l'Ifremer. Par le passé, certains estimaient la masse globale de microparticules dans l'océan à plusieurs millions de tonnes, donc mille fois plus que ce qui a été mesuré ici. »

Vecteur pour un microbe

Dans les zones les plus polluées, comme le gyre de l'Atlantique Sud, la concentration dépasse 1000 grammes de particules par km³, ce qui reste relativement peu élevé. « Mais même si les masses en jeu sont faibles, cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas de problème », précise François Galgani. Car

comme ces particules sont minuscules, leur nombre total reste extrêmement élevé et chacune d'elle peut être un vecteur pour un microbe, qui peut ainsi voyager dans toutes les régions de la planète. »

Ce risque de propagation de pathogènes qui peuvent déséquilibrer des écosystèmes fragiles s'ajoute aux effets des plus gros déchets plastiques, qui n'ont pas été mesurés par l'étude espagnole, mais devraient faire l'objet d'un bilan mondial avant la fin de l'année. Ces gros déchets représentent l'essentiel des plastiques. Les sacs notamment sont dangereux pour les tortues marines, qui les confondent avec des méduses et les mangent. ■

ZOOM

Le satellite Spot 7 lancé par une fusée indienne

Une fusée indienne PSLV a mis en orbite le satellite français d'observation de la Terre Spot 7, ainsi que quatre autres plus petits satellites, a annoncé l'agence spatiale indienne Isro. Spot 7, comme son jumeau Spot 6, lancé en septembre 2012, peut distinguer des détails au sol de 1,5 m, tout en étant capable de couvrir une large bande de terrain de 60 km de côté. Les deux engins, construits et opérés par Airbus Defence and Space, peuvent observer chaque jour une surface de 6 millions de km², grande comme six fois la France. Ils complètent les deux satellites Pléiades, capables de voir des détails de 50 cm de côté.