



Pr Christian Jorgensen, chef du service de thérapeutique en immunologie et rhumatologie de l'hôpital Lapeyronie de Montpellier, directeur de l'unité Inserm 844.

ARTHRITE ET ARTHROSE

DES MALADIES QUI NE SONT PLUS UNE FATALITÉ

Des atteintes invalidantes

Les pathologies articulaires représentent près de la moitié de toutes les maladies chroniques des plus de 60 ans ! Face à ce fléau, qui va encore s'aggraver avec l'allongement de la vie, chercheurs et rhumatologues conjuguent leurs efforts. Déjà, ces dernières années, les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ont pu bénéficier de progrès remarquables avec l'arrivée des produits de biothérapie : des anti-TNF alpha (lire l'encadré n° 4), une véritable révolution.

Si les différentes formes d'arthrite auto-immune peuvent aujourd'hui être traitées par biothérapie, l'arthrose, en revanche, qui est une maladie plus fréquente mais liée à la dégénérescence du cartilage articulaire, n'a pas encore bénéficié de ces grandes avancées.

4 La biothérapie

Il y a quelques années encore, on utilisait des médicaments conçus uniquement par des procédés de synthèse chimique. En 1998, une avancée importante a permis de commercialiser des produits de biothérapie. Pourquoi bio ? Parce que cette technologie part du « vivant ». En l'occurrence, de bactéries auxquelles on fait fabriquer des anticorps qui vont cibler précisément les molécules responsables de la maladie, testés des missiles guidés.

Recherche : des résultats très prometteurs

1. Pour les maladies articulaires auto-immunes (les différentes formes d'arthrite), le but des chercheurs est, cette fois, d'obtenir non plus une rémission mais une véritable guérison.

«Des travaux en cours, explique le Pr Christian Jorgensen, visent à réduire le système immunitaire dérégulé, soit par une vaccination thérapeutique, soit avec une thérapie cellulaire (où l'on réinjecte des lymphocytes "gendarmes" qui vont réguler le système emballé). Avec le vaccin, nous avons déjà obtenu, après trois semaines, des résultats spectaculaires chez l'animal. Encouragée par ce succès, notre équipe de Montpellier participe à un essai sur une dizaine de patients. J'ai bon espoir ; c'est dans cette direction qu'il faut aller. Pour la thérapie cellulaire, on prélève dans le sang du malade des "bons" lymphocytes (les T régulateurs). On les fait ensuite se multiplier en laboratoire pour en obtenir une véritable armée. Puis on les réinjecte pour qu'ils migrent directement au

niveau des articulations, afin de neutraliser l'action néfaste des "mauvais" lymphocytes (les effecteurs). Cette méthode, testée sur des souris, a conduit à d'excellents résultats. Nous venons d'obtenir l'accord de l'Afssaps pour mettre en route une étude sur 20 patients.»

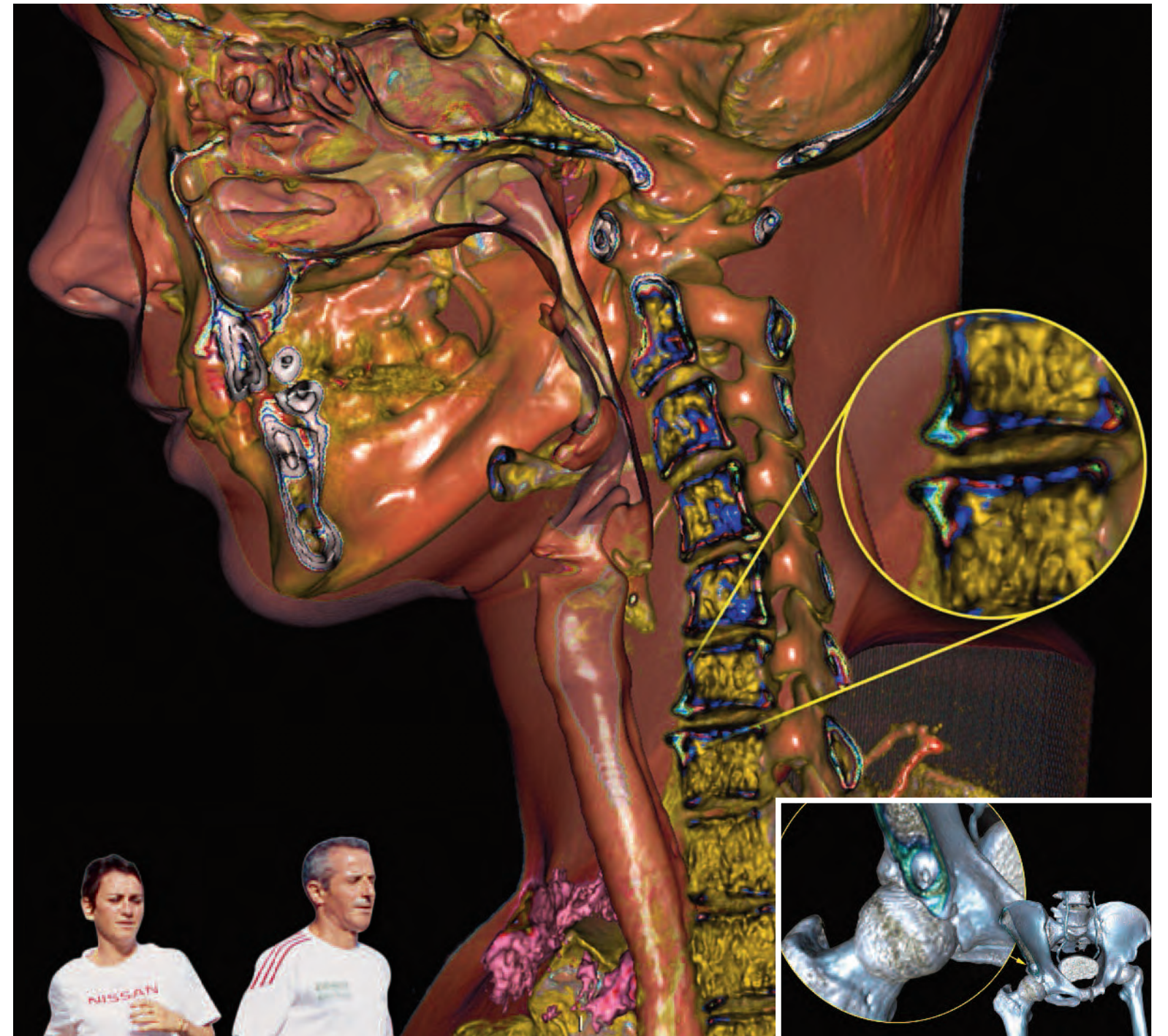
2. Dans le traitement de l'arthrose, maladie qui n'est pas d'origine immunologique, l'espoir réside dans un processus de régénération du cartilage.

L'objectif est d'arriver à stimuler les cellules (chondrocytes) pour qu'elles élaborent du cartilage. « Actuellement, précise le Pr Christian Jorgensen, la régénération du cartilage peut être obtenue soit par un traitement basé sur les cellules souches adultes (lire l'encadré n° 6) soit par des injections de facteurs de croissance (substances biologiques fabriquées par génie génétique (lire l'encadré n° 5). En septembre, une nouvelle étape sera franchie (en collaboration avec l'Etablissement français du sang Midi-Pyrénées et dans le cadre d'un programme financé par la Communauté européenne) en lançant une étude chez l'homme. Les Etats-Unis nous ont précédés : des essais sont déjà en cours sur 60 patients avec des résultats très prometteurs.

5 Le génie génétique

Il s'agit d'un processus de synthèse. Une bactérie est sélectionnée (par exemple un colibacille), dans laquelle on introduit un gène humain qui va développer (coder) un outil biologique dirigé vers une cible spécifique. Cet outil peut être un anticorps (attaquant les corps étrangers de l'organisme) ou un facteur de croissance (qui va stimuler la fabrication de certains éléments). Les deux sont purifiés avant d'être mis en flaconnage. C'est l'utilisation du gène humain codant pour le biomédicament qui explique le terme de génie génétique.

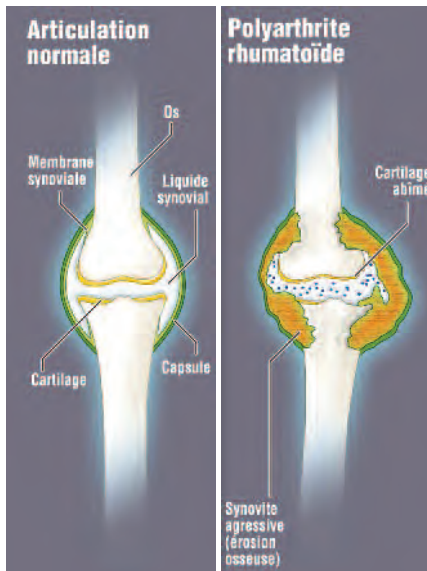
Autre traitement à l'essai pour l'arthrose : la thérapie cellulaire utilise des cellules souches adultes. Le procédé consiste à effectuer une liposuccion afin d'obtenir des cellules graisseuses du patient. On y prélève ensuite quelques cellules souches qui vont être cultivées en laboratoire pour s'y multiplier. Deuxième étape : les cellules sont réinjectées dans l'articulation atteinte. Chez l'animal, avec un recul de quatre mois, les résultats obtenus au niveau de l'arthrose du genou sont impressionnants. « Notre équipe de Montpellier, précise le Pr Christian Jorgensen, va mettre en route cette année, au niveau européen, une étude clinique chez 20 patients. Nous aurons les premiers résultats en 2012.»



6 À quoi servent les cellules souches ?

Il s'agit de cellules dites « non différenciées », car elles n'ont pas encore de fonction définie dans un organe. Leur avantage : dans certaines conditions, elles peuvent se transformer en cellules spécialisées. Ces capacités font l'objet de très nombreux travaux dans le monde pour les utiliser en remplacement de tissus dégénérés ou détruits. Il existe plusieurs sortes de cellules souches. Les cellules embryonnaires, provenant d'embryons surnuméraires, sont les plus intéressantes car elles peuvent se différencier dans n'importe quel organe (totipotentes). Mais leur utilisation soulève des problèmes éthiques. Les cellules souches adultes, présentes dans certains organes en plus petites quantités, offrent un éventail de possibilités plus réduit (pluripotentes).

Ce scanner en 3D du Dr Rodolphe Gombergh montre une arthrose cervicale sévère. En médaillon : arthrose de la hanche décelée par un scanner en 3D.

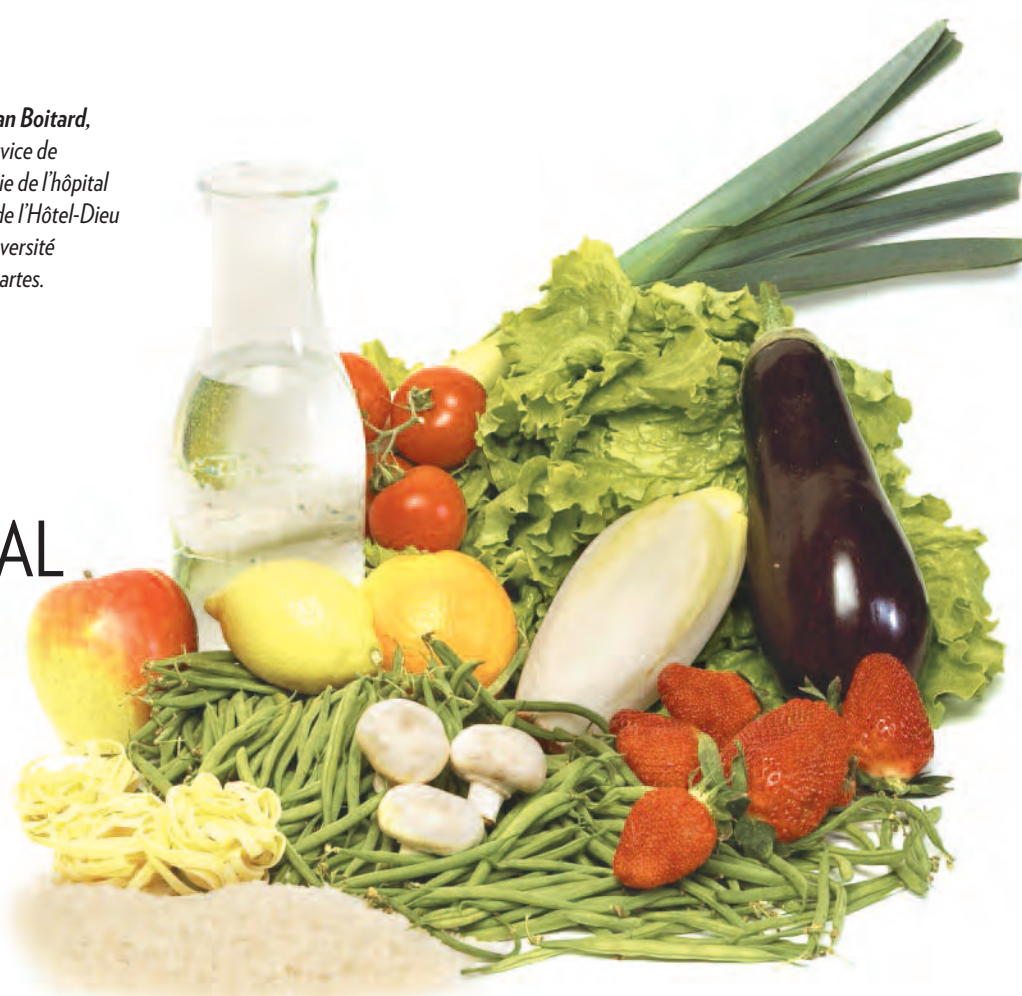




Pr Christian Boitard,
chef du service de
diabétologie de l'hôpital
Cochin et de l'Hôtel-Dieu
à Paris, université
Paris-Descartes.

DIABÈTE

UN FLÉAU MONDIAL BIENTÔT MAÎTRISÉ ?



Déficiences d'une hormone clé

L'insuline, sécrétée par le pancréas, est l'hormone qui régule l'utilisation du principal carburant de nos organes : le sucre (glucose), lequel fournit l'énergie qui permet à nos cellules de fonctionner. Le taux normal de glucose dans le sang (la glycémie) se situe entre 0,7 et 1,10 g/l à jeun. Quand cette valeur dépasse 1,26 g/l, on parle d'hyperglycémie. Des chiffres supérieurs à cette valeur mesurée à deux reprises conduisent au diagnostic de diabète. Une maladie due, en général, à une déficience de la sécrétion d'insuline. « C'est au milieu des années 60, explique le Pr Christian Boitard, que l'on s'est aperçu qu'il existait deux formes de diabète. Le type I (10% des cas) est une pathologie auto-immune où les cellules productrices d'insuline sont détruites par les propres cellules immunitaires du malade. Sans injections régulières d'insuline, la vie n'est pas possible. » Dans le diabète de type II (90% des cas), les cellules sécrétrices d'insuline sont morphologiquement bien présentes mais

produisent insuffisamment d'hormone. Il s'agit d'un déficit fonctionnel où la glycémie augmente anormalement. Après dix, vingt ou trente ans, selon les cas, peuvent survenir une atteinte de la rétine (première cause de cécité avant 50 ans), une insuffisance rénale ou de l'athérosclérose qui favorise les accidents cardio-vasculaires. C'est bien à cause des complications qu'il risque d'entraîner sans traitement que le diabète a si mauvaise réputation.

Traitements du futur : vaccin thérapeutique, thérapie génique, nanotechnologie, cellules souches...

Si les différents traitements mis au point par l'industrie pharmaceutique ont constitué des avancées importantes par leur efficacité, ils ont néanmoins leurs limites. Ainsi, tous les diabétiques de type I ne parviennent pas à s'autoréguler parfaitement ou capitulent sous les contraintes imposées par leur thérapie et la surveillance régulière de leur glycémie (devant se piquer le doigt plusieurs fois par jour). Sans injection d'insuline, quand elle est requise, les conséquences peuvent être gravissimes, tel un coma diabétique. Parmi les espoirs : l'immunothérapie. « Il s'agit d'une sorte de vaccination thérapeutique, explique le Pr Christian Boitard. Le principe consiste à agir sur les lymphocytes tueurs du système immunitaire destructeur des cellules productrices de l'insuline pour neutraliser leur emballage. Jusqu'à présent, les essais réalisés chez l'animal se sont révélés très prometteurs. Des études chez l'homme montrent déjà des résultats encourageants. A mon avis, dans les dix ans qui viennent, cette voie devrait permettre la mise au point d'outils efficaces ! »

7 Des avancées majeures dans le traitement du diabète

Pour le Pr Christian Boitard, « les progrès réalisés ces dernières années ont transformé la vie de milliers de malades dans le monde. Les patients atteints d'un diabète de type I peuvent désormais s'injecter l'insuline qu'ils ne sécrètent plus en pressant un simple stylo trois à cinq fois par jour. Autre grande étape : on est parvenu à élaborer de l'insuline humaine à volonté par biotechnologie et à améliorer ses propriétés en modifiant son mode d'action. Les diabétiques de type II bénéficient eux aussi de médicaments qui stimulent la sécrétion de l'insuline par le pancréas (par exemple les sulfamides) ou son action sur les tissus (comme la metformine).

A gauche :
les aliments à privilégier
dans la lutte contre le
diabète : fruits, légumes,
pâtes, riz et eau.
A droite :
les aliments à éviter
pour diminuer les
risques de diabète : sodas,
bonbons, pâtisseries,
confitures et sucre.



8 Des mini-appareils automatisés pour remplacer le pancréas humain

Des équipes de chercheurs travaillent sur la mise au point de puces électroniques (de la taille d'un grain de riz) qui anticiperaient les besoins d'insuline en mesurant précisément le niveau de glucose dans les tissus. Ces microcapteurs seraient reliés à des pompes externes ou implantables qui délivreraient immédiatement la dose d'insuline requise.

En ce qui concerne le diabète de type II, maladie évolutive sur des dizaines d'années, la glycémie augmente peu à peu. A un stade avancé, les injections d'insuline peuvent devenir indispensables lorsque les comprimés ne suffisent plus. « C'est précisément pour ces malades, déclare le Pr Christian Boitard, que l'on a récemment mis au point de nouveaux médicaments (famille des GLP-1) qui permettent de retarder les injections quand le traitement conventionnel devient inefficace. On a déjà obtenu des résultats intéressants. »

Le domaine de la génétique qui travaille sur les gènes prédisposant au diabète est également porteur d'espoir : il ouvre la voie à la thérapie génique (lire l'encadré n° 5). Le but est de normaliser la sécrétion d'insuline et d'améliorer son action sur ses cibles. « La thérapie génique, souligne le Pr Christian Boitard, pourrait être particulièrement indiquée pour le diabète de type I, maladie auto-immune où les cellules immunitaires s'emballent. » La possibilité de caractériser les

gènes en étudiant l'ADN ouvre aussi tout le champ de la pharmacogénomique, qui permettrait d'anticiper la réelle efficacité d'un médicament chez un patient, donc de gagner du temps en prescrivant d'emblée le traitement offrant le plus de chances de réussite. « Un même produit, souligne le Pr Christian Boitard, n'agit pas de façon identique chez tous les malades ; leurs gènes ont un rôle déterminant. » Il s'agit d'un des enjeux de notre début de siècle, et des études sont en cours.

Parmi les nouvelles technologies, les thérapies utilisant des cellules souches (lire l'encadré n° 6) ne sont plus du domaine de la science-fiction, elles sont devenues des outils fantastiques. En ce qui concerne le diabète, plusieurs équipes françaises de haut niveau étudient en laboratoire comment, à partir de cellules souches, on pourrait obtenir des cellules sécrétrices d'insuline fonctionnelles. Elaborées en grande quantité, elles permettraient d'envisager le remplacement des cellules détruites.



Un diabétique
s'injecte de l'insuline
avec un simple stylo.

9 Les nanotechnologies : des missiles guidés

Le problème des médicaments actuels est qu'ils diffusent dans tout l'organisme. Les nanotechnologies, nouveau champ de la médecine, utilisent des particules miniaturisées (de 1 à 100 nanomètres, le nanomètre étant le milliardième du mètre) qui devraient permettre de produire des médicaments capables d'atteindre directement les cibles les plus petites, sans léser les cellules saines et en étant plus efficaces. En cas de cancer, par exemple, les nanoparticules vont pénétrer à l'intérieur de la cellule maligne pour y déposer une molécule qui la fera exploser. A l'avenir, les nanotechnologies devraient pouvoir traiter toutes les pathologies. Pour le diabète, plusieurs indications sont envisagées, telle la délivrance ciblée d'insuline.

Maladies cérébrales dégénératives



ALZHEIMER VERS DES VACCINS THÉRAPEUTIQUES

Pr Bruno Dubois,
neurologue, directeur
de l'Institut de la mémoire
à l'hôpital de la
Pitié-Salpêtrière.

Près de 30 millions de personnes dans le monde souffrent de cette pathologie (environ 1 million en France). On pense aujourd'hui que cette pathologie, liée à une atrophie du cortex cérébral, est due à une production anormale de deux protéines: la bêta-amyloïde, qui s'accumule, formant des dépôts (plaques amyloïdes), et la protéine Tau, censée structurer les fibres nerveuses mais qui s'agglutine sans remplir sa fonction. Résultat: la mémoire s'efface, l'intelligence se disloque peu à peu, la dégénérescence cérébrale s'installe, prive le malade de son passé, lui vole son présent et anéantit son avenir. Au grand désarroi de son entourage. Alors que de nombreux chercheurs étudient comment détruire les plaques amyloïdes, d'autres travaillent sur la protéine Tau.

Au niveau de la recherche

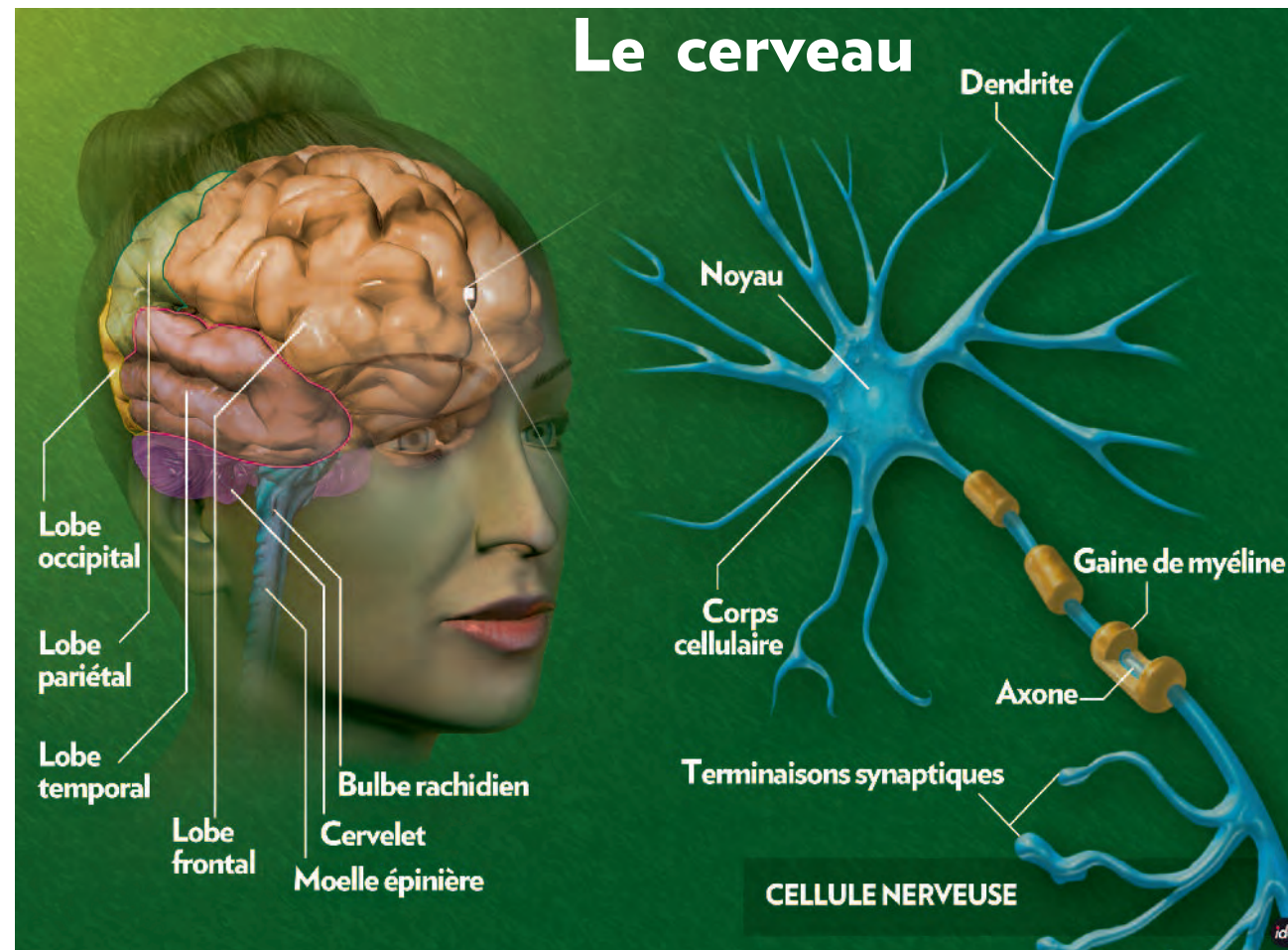
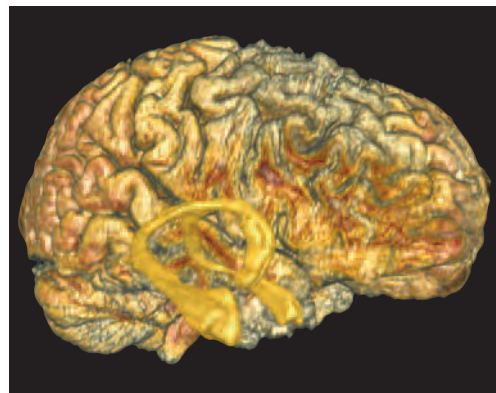
Actuellement, plus de 91 expérimentations cliniques seraient en cours dans 80 centres répartis dans le monde. «Depuis ces dernières années, explique le Pr Bruno Dubois, une première étape a été franchie au niveau du diagnostic, car toutes les démences ne sont pas des maladies d'Alzheimer. Pour pouvoir l'établir, nous disposons d'outils très performants: des tests cognitifs spécifiques, des techniques d'imagerie par IRM volumique et des examens biologiques par analyse du liquide céphalo-rachidien. Un deuxième progrès a été réalisé par la mise en place d'une prise en charge spécifique dans des institutions spécialisées. Les traitements médicaux administrés actuellement ont deux buts: lutter contre les troubles associés (dépression, anxiété, etc.) et stimuler les circuits cérébraux impliqués dans les mécanismes de l'attention, de l'éveil...» La première avancée dans le domaine de la recherche a permis une bien meilleure compréhension de la cascade des événements biologiques qui conduisent à l'apparition des plaques amyloïdes à l'origine de la maladie. «De ce fait, précise

le Pr Bruno Dubois, on cherche actuellement à bloquer ces différents stades. Deux voies sont actuellement à l'étude. 1. Celle consistant à neutraliser les enzymes à l'origine de la formation de la protéine amyloïde. 2. Une approche par l'immunothérapie. Dans ce cas, un fragment de protéine amyloïde est injecté dans un muscle ou dans le sang du patient, de façon à déclencher une réaction immunitaire qui sera secondairement dirigée

contre les plaques cérébrales. Des essais réalisés par nos équipes sur des souris ont montré des résultats encourageants. Aux Etats-Unis, des études déjà conduites chez l'homme (phase 2) ont permis d'observer au Pet-Scan une diminution de la quantité des plaques. Ces résultats nécessitent d'autres essais sur une plus large population. Surtout pour démontrer que le bénéfice obtenu exerce réellement un effet positif sur les symptômes de la maladie, ce qui n'a pas été le cas jusqu'à présent. Pourquoi? Les patients ont peut-être été enrôlés dans les études à un stade trop avancé de leur dégénérescence cérébrale ou bien n'avons-nous pas encore assez de recul entre l'effet de diminution des plaques et l'amélioration des symptômes... C'est une des raisons pour lesquelles nos chercheurs de l'Institut de la mémoire proposent des clés afin de recruter des patients plus précocement, avec des biomarqueurs qui permettent de repérer la maladie d'Alzheimer à son tout début.»

Pour envoyer
vos dons: Institut de la
mémoire et de la
maladie d'Alzheimer,
Pitié-Salpêtrière,
47, boulevard de
l'Hôpital, Paris XIII.
Rens.: 01 42 16 75 02

IRM du cerveau:
le centre de la mémoire
(circuit de Papez).



PARKINSON MOLÉCULES SUR MESURE ET THÉRAPIE GÉNIQUE

Pr Yves Agid,
directeur de l'Institut
du cerveau et de la moelle
épineuse (ICM) à l'hôpital
de la Pitié-Salpêtrière.

Cette maladie est particulièrement redoutée à cause des handicaps qu'elle entraîne (environ 120000 cas en France). Une région spécifique du cerveau, appelée «substance noire» (à la base de l'encéphale), est le siège de lésions dégénératives avec perte de certains neurones qui sécrètent une hormone: la dopamine, un neurotransmetteur permettant le passage de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre, c'est-à-dire la communication entre les cellules nerveuses du cerveau. La dopamine joue un rôle capital dans la réalisation des mouvements, ce qui explique pourquoi ils deviennent anormaux chez les parkinsoniens. La rigidité gêne la mobilité des membres par une contraction continue. Dans les formes graves, les mouvements peuvent même s'arrêter. Mais le symptôme le plus connu est un tremblement qui s'observe au repos. «Heureusement, rassure le Pr Yves Agid, on bénéficie de nos jours d'un traitement effi-

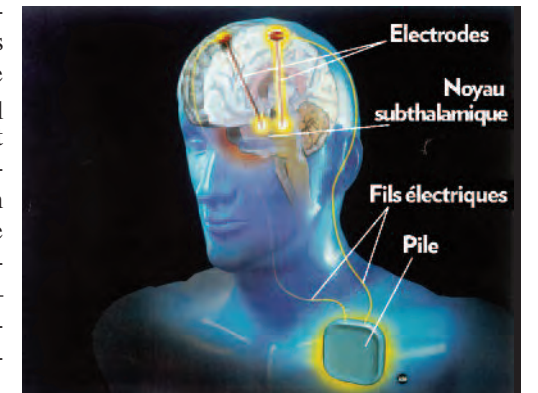
cace, la L-Dopa, une substance qui pénètre à l'intérieur du cerveau et se transforme en dopamine. Mais avec le temps, dans certains cas, cette thérapie, malgré les efforts de l'industrie pharmaceutique, provoque des effets secondaires, comme des mouvements excessifs, voire désordonnés. Reste alors, pour une partie de ces malades, le recours à une technique neurochirurgicale fondée sur une stimulation électrique du cerveau, une intervention qui neutralise l'activité néfaste des cellules nerveuses hyperactives. Tous ces traitements n'étant pas toujours suffisants, il est indispensable d'explorer d'autres pistes.»

Au niveau de la recherche

Selon le Pr Yves Agid, «on commence à mieux comprendre les mécanismes qui entraînent la mort des cellules dopaminergiques (telle une production excessive de radicaux libres), et nous essayons d'enrayer cette évolution. Un des grands problèmes auxquels les chercheurs sont confrontés est qu'il existe différentes formes de maladie de Parkinson. Il s'agit de combattre à chaque fois un mécanisme différent. Il faut donc mettre au point des traitements à la carte, avec, par exemple, des anti-radicaux libres, des anti-inflammatoires, des facteurs de croissance ou d'autres molécules que l'on étudie actuellement. Il est encore trop tôt pour les citer. Un nouveau champ de recherche dans notre centre de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière concerne également la précocité du diagnostic avec de nouveaux marqueurs, soit biologiques, soit décelés par imagerie cérébrale. Le but est de parvenir à diagnostiquer la maladie au tout début, avant même l'apparition des symptômes, et cela afin de bloquer toute évolution.» Autre voie de recherche: la thérapie génique (lire l'encadré n° 5). Une étude américaine, récemment publiée dans la revue scientifique «The Lancet Neurology», laisse es-

Pour envoyer
vos dons: Fondation
ICM, 47, boulevard
de l'Hôpital, Paris XIII.
Tél.: 01 57 27 40 00 et
www.icm-institute.org

Intervention
neurochirurgicale avec stimuli
électriques du cerveau.



LA NOUVELLE ÈRE DE LA **BIOLOGIE SYNTHÉTIQUE**

Grâce aux immenses progrès de ces dernières années, on a pu repérer les cellules malades ou vieillissantes. Avec la fabrication d'organismes artificiels, on saura bientôt les réparer. Les travaux du célèbre scientifique John Craig Venter – qui avait décrypté le génome humain – ont abouti à la création d'une bactérie synthétique en laboratoire, une extraordinaire avancée. Il s'agit de la toute première créature vivante entièrement conçue par l'homme. Dépourvue de toute ascendance, ses parents sont des ordinateurs. A peine « terminée », elle s'est mise à proliférer par divisions successives, comme une bactérie naturelle: une révolution dans le monde scientifique! L'ère de la biologie synthétique est arrivée et, avec elle, de formidables perspectives thérapeutiques et industrielles. John Craig Venter travaille déjà sur des microbes qui pourraient produire de nouveaux médicaments. Notamment un vaccin contre la grippe, qui, selon lui, serait beaucoup plus facile à élaborer que ceux existants. Avec la création de ces cellules de synthèse, va-t-on, dans quelques années, assister à une révolution industrielle?



Le célèbre scientifique John Craig Venter dans son laboratoire.

MALADIES RARES LA RECHERCHE AVANCE

Les 6000 maladies rares, pour beaucoup génétiques, étaient considérées comme impossibles à traiter efficacement il y a quelques années. Actuellement, 178 médicaments sont en voie de développement pour 322 de ces pathologies, et 60 sont déjà arrivés sur le marché pour en traiter 66. Ces avancées ont été favorisées par un règlement européen mis en place en 1999, qui incite les industries du médicament à investir dans ce domaine spécifique en diminuant leur coût de développement et de mise sur le marché. « Parmi les succès obtenus jusqu'à présent, précise Ségolène Aymé*, on peut citer la mise au point de traitements pour le myélome, l'hypertension artérielle pulmonaire, les maladies de Fabry, de Gaucher... Les scientifiques travaillent aujourd'hui sur différentes

stratégies: on recherche, par exemple, si des médicaments anciens, prescrits pour une pathologie précise, exercent aussi des effets bénéfiques dans certains cas de maladies rares, comme le Viagra pour l'hypertension artérielle pulmonaire. Autre piste: tenter de remplacer l'enzyme en cause dans ces maladies rares par un produit de synthèse. En ce qui concerne les maladies d'origine génétique, nos plus grands espoirs portent sur la thérapie génique (*lire l'encadré n° 3*) et la thérapie cellulaire grâce aux cellules souches (*lire l'encadré n° 6*). Aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne, plusieurs équipes ont déjà obtenu de bons résultats.»

* Directrice de recherche à l'Inserm.

Pour toute information: www.orphanet.fr.

PARIS
MATCH

Sous la direction d'Olivier Royant, la rédaction en chef de Sabine de la Brosse, la direction artistique de Michel Maïquez assisté de Thierry Carpentier, ont collaboré à ce numéro: Maxime Gautier, Elisabeth Kastler-Le-Scour, Alexandra Peretz, Edith Serero, Georges Stril.

Directeur de la communication: Philippe Legrand. Crédits photos: Dr Rodolphe Gombergh (couverture). P.2-3: Bayer HealthCare, V. Vedrenne/Sanofi-Pasteur MSD.

P.4: E. Bonnet. P.6-7: E. Bonnet, DR. P.8-9: E. Bonnet, Dr R. Gombergh. P.10-11: E. Bonnet, M. Petit, Dr R. Gombergh. P.12-13: E. Bonnet, H. Fanthomme.

P.14-15: E. Bonnet, Dr R. Gombergh, Idé, DR. P.16: S. Mické.