

p. 8 **Traitements
et recherches**

Les hépatites : comprendre pour prévenir

Vos dons en action p. 20
Une seule mutation à l'origine du
syndrome du rachis raide p. 26



Point de vue : Eveline Eschwege p. 28
La Fondation à l'écoute p. 30
Questions-réponses p. 36

Réagir en connaissance de cause...

L'année qui vient de s'achever aura vraiment été l'année de tous les risques. Au fil des mois, l'opinion publique a été constamment alertée sur l'apparition de nouveaux périls (sanitaires, climatiques...), autrefois méconnus ou peu médiatisés. Les réponses du corps social sont souvent excessives et irrationnelles... Alors faut-il accuser les journalistes, qui fabriqueraient de véritables psychoses ?

A la Fondation pour la Recherche Médicale, nous croyons que le droit à l'information est désormais un fait acquis, moteur d'une démocratie vivante et garante d'une relation équilibrée entre le monde des experts, les décideurs et les citoyens. Mais pas n'importe quelle information.

En matière de santé, il s'agit d'arbitrer non plus en termes de coûts/bénéfices, mais de risques/bénéfices. Pour cela, les citoyens comme les «politiques» doivent disposer de données fiables, récentes, honnêtes... qui leur permettent de prendre les décisions individuelles et collectives, en connaissance de cause.

Cette mise à disposition d'informations sérieuses, la FRM y contribue à son échelle. Avec Recherche & Santé mais aussi avec les expositions itinérantes, comme celle sur les sucres que nous avons inaugurée à Strasbourg le 22 novembre (voir page 34), les Tribunes Presse, son site Internet...

Une mission d'information pour laquelle nous trouvons manifestement votre appui : en un an, le nombre d'abonnés à Recherche & Santé et le nombre de visiteurs sur notre site Internet a progressé de près de 40% ! Merci donc de votre soutien.

Nous attendons aussi vos commentaires, vos suggestions, vos critiques... car c'est à l'aune de votre exigence et de vos besoins que nous affûterons nos outils d'information !

Que cette fin d'année vous apporte le bonheur que vous en attendez. Que l'année nouvelle vous procure la joie et la santé. Bonne lecture à tous.

Pierre Joly
Président

Directeur de la publication :
Pierre Joly,

Président de la Fondation pour la Recherche Médicale, établissement reconnu d'utilité publique par décret du 14 mai 1965

Directeur général :

Claire Dadou-Willmann

Comité de rédaction :

Claire Dadou-Willmann

Pr Claude Dreux

Carole Heurtault

Marie-Françoise Lescouret

Jeanne Lescoulet

Dr Carole Moquin-Pathey

Claude Pouvreau

Marie-Christine Rebouret

Périodicité trimestrielle

Copyright : La reproduction des textes, même partielle, est soumise à notre autorisation sur demande écrite préalable.

Ont participé au dossier :

Stanislas Pol

Jean-Claude Desenclos

Didier Samuel

Jean-Pierre Pascal

Christian Bréchet

Olivier Bernard

Gilles Brucker

Marc Bourlière

Ont participé à la rédaction :

Marielle Mayo

Corinne Dupuy

Chantal Guéniot

Martine Lochouart

Corinne Draut

Françoise Moinet

Photo de couverture :

Image Etienne Gros

CNRI

Conception, réalisation :

Angie 26, rue du Sentier
75002 Paris

Date et dépôt légal à parution :

ISSN 0241-0338

Dépôt légal n° 8117

Numéro CP 62 273



Pour tous renseignements ou si vous souhaitez vous abonner, adressez-vous à :
Fondation pour la Recherche Médicale

54, rue de Varenne
75007 Paris

Service donateurs :

01 44 39 75 76

Information scientifique :

01 44 39 75 68/92

Publication :

01 44 39 75 65

Prix de l'abonnement

pour 4 numéros :

60 F/9,15 €

Chèque à l'ordre de la Fondation pour la Recherche Médicale

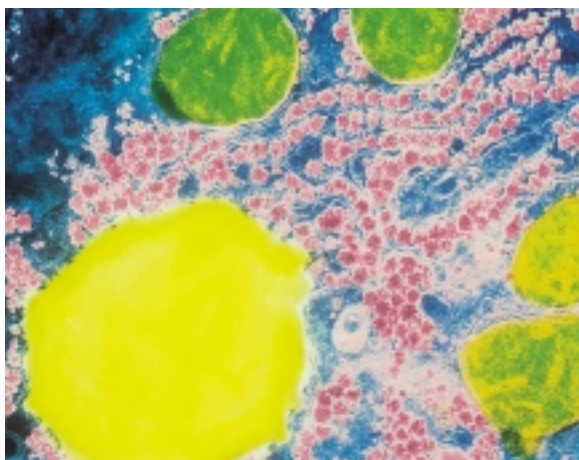
Site Internet : www.frm.org



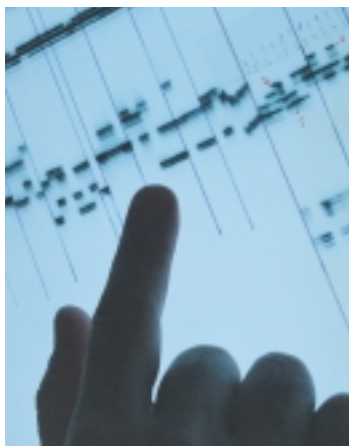
La Fondation pour la Recherche Médicale est membre fondateur du Comité de la Charte de Déontologie des associations humanitaires.



Page 7
Du nouveau en ophtalmologie :
des chercheurs
ont localisé le
gène responsable
de l'atrophie
optique la plus
fréquente.



Page 8 - Les hépatites : comprendre le cycle du virus dans la cellule.



Page 26
Maladie rare,
le syndrome
du rachis raide :
les recherches
sur l'identification
du gène responsable
de la maladie sont
sur le point d'aboutir.



Page 32 - Le Dr Serge Hercberg : santé et nutrition sont liées.

4 ÉCHOS SCIENTIFIQUES

Des progrès dans la thérapie cellulaire, du nouveau dans l'oxygénation du cerveau, la découverte d'un anticorps pour sauver le rein... Découvrir les grandes avancées réalisées grâce aux travaux de la recherche médicale.

8 DOSSIER

Traitements et recherches : Les hépatites : comprendre pour prévenir

Plus d'un Français sur cent est atteint d'une hépatite virale chronique. S'ils ont considérablement amélioré le pronostic de la maladie, les traitements restent encore inégalement efficaces. D'où l'importance des recherches pour mieux combattre ces affections.

15 Quelle stratégie de vaccination choisir ?

L'avis de **Gilles Brucker**, professeur de santé publique au CHU La Pitié-Salpêtrière (Paris).

16 Comprendre pour mieux soigner

18 Apprendre à vivre les hépatites au quotidien

20 VOS DONS EN ACTION

Dans cette rubrique, la Fondation pour la Recherche Médicale présente chaque trimestre une sélection des 700 projets qu'elle soutient annuellement.

21 Identifier les gènes de la polyarthrite rhumatoïde

22 La pose d'une sonde dans l'artère pulmonaire est-elle dangereuse ?

23 Comprendre les malformations fréquentes d'origine multigénique

24 La première greffe mondiale de cellules musculaires dans le muscle cardiaque

25 Nouvelle méthode pour caractériser la fonction des gènes chez la souris

26 Une seule mutation à l'origine du syndrome rachis raide

Compte rendu des travaux de Behzad Moghadaszadeh, soutenus par la Fondation pour la Recherche Médicale, Inserm U.523.

28 POINT DE VUE

L'épidémiologie : une discipline reconnue

Entretien avec **Eveline Eschwege**, directeur de recherche à l'Inserm et membre du Conseil scientifique de la FRM.

30 LA FONDATION À L'ÉCOUTE

Exposition «Sucres... en corps» : succès d'un projet innovant

Deuxième exposition du cycle «La recherche en direct».

36 Questions-réponses

Avec le professeur **Philippe Chanson**.

39 Conseils juridiques

Catherine Baechelen.



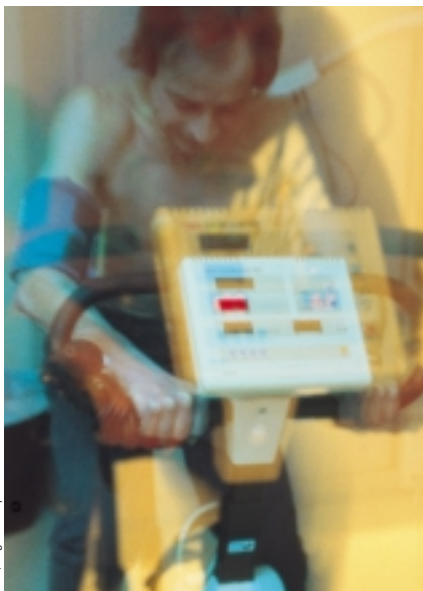
Parce que nous souhaitons vous communiquer une information de qualité, hors des «effets d'annonce», indépendante des intérêts financiers, nous avons rassemblé, dans cette rubrique, les échos scientifiques et les faits les plus marquants de la recherche médicale mondiale de ces derniers mois. Des progrès dans la thérapie cellulaire, un anticorps contre l'insuffisance rénale, le dépistage de l'atrophie optique dominante, l'intérêt d'un traitement précoce contre la sclérose en plaques, la découverte d'un rôle pour la protéine prion normale... Tour d'horizon des dernières grandes avancées médicales.

Le cerveau s'oxygène !

On connaissait l'hémoglobine, protéine servant de transporteur d'oxygène dans le sang; on connaissait la myoglobine, indispensable à la respiration des muscles striés. Il faudra désormais compter avec la neuroglobine, qui semble intervenir dans l'oxygénation des cellules du cerveau. C'est en étudiant des molécules d'ADN humain et de souris que des chercheurs allemands ont pu décrypter le gène de cette troisième globine et découvrir la protéine correspondante. Cette dernière favoriserait le passage de l'oxygène du sang vers les neurones. Cet effet apparaît comme primordial : chez l'homme, les cellules du cerveau consomment 20% de l'oxygène disponible, alors que le cerveau ne représente que 2% du poids du corps. Les dosages réalisés par les scientifiques indiquent que la neuroglobine est plus rare dans les régions du cerveau qui sont les plus sensibles au manque d'oxygène. Aussi, les chercheurs suspectent une relation entre la neuroglobine et les maladies neurodégénératives. Cela pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques dans le traitement des pathologies cérébrales liées à un défaut d'irrigation ou à une dégénérescence... ■

Source : Nature, septembre 2000.

Un nouveau facteur de risque cardiaque



La survenue d'extrasystoles ventriculaires pendant l'effort doit conduire à un suivi régulier.

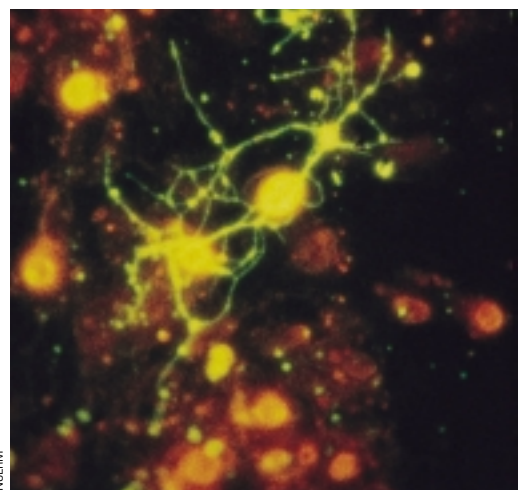
La plupart des facteurs de risque de maladie cardiaque, tels que l'hypercholestérolémie ou l'hypertension artérielle sont déjà connus. Une étude française réalisée par Xavier Jouven (hôpital européen Georges-Pompidou et U.258), sous la direction de Pierre Ducimetière (Unité Inserm U.258), vient de mettre en évidence un nouveau facteur majeur et jusque-là méconnu : les extrasystoles ventriculaires,

des contractions cardiaques anormales prenant naissance dans les ventricules, survenant au cours d'un exercice musculaire. Cette découverte a été permise par la surveillance régulière pendant une vingtaine d'années de plus de 7000 agents masculins d'âge moyen de la ville de Paris. Soumis à une épreuve d'effort, 138 d'entre eux présentaient à l'électrocardiogramme des extrasystoles ventriculaires fréquentes, bien qu'étant en bonne santé et ne souffrant d'aucune affection cardio-vasculaire connue. Vingt ans plus tard, 41% des 138 agents étaient morts alors que la mortalité n'était que de 27% au sein du reste du groupe; 17% étaient décédés d'une maladie cardio-vasculaire, contre 7% parmi les autres personnes suivies. En revanche, la survenue d'extrasystoles au repos ou après l'effort ne semble pas avoir de valeur pathologique. La présence de ce trouble doit conduire à un suivi régulier et à des examens complémentaires pour proposer un traitement adapté. Elle doit aussi inciter le patient à diminuer les autres facteurs de risque et, en premier lieu, la consommation de tabac. ■

Source : New England Journal of Medicine, septembre 2000.

Des neurones au destin reprogrammé

Fabriquer à la demande des cellules nerveuses puis les injecter dans le cerveau pour traiter des maladies neurodégénératives, tel est l'objectif de nombreuses équipes de recherche. Cette technique de «thérapie cellulaire» est envisagée pour soigner la maladie de Parkinson. Il s'agit d'obtenir des cellules nerveuses à partir de cellules souches (les cellules primitives et peu spécialisées qui sont à l'origine de la lignée neurale). Toutes les cellules de l'organisme dérivent d'une même cellule-œuf et portent les mêmes informations génétiques, mais elles se sont différenciées à partir de cellules souches multipotentes. En théorie, on peut donc faire «régresser» une cellule à un stade de spécialisation moins avancé, puis la reprogrammer. En pratique, malgré de nombreuses annonces sensationnelles, le travail ne fait que commencer... En août dernier, une équipe de scientifiques américains annonçait qu'elle avait réussi à transformer des cellules de la moelle osseuse – très accessibles – en cellules nerveuses. Aujourd'hui, c'est au tour de chercheurs anglais de publier leurs travaux. Ceux-ci portent sur la lignée des oligodendrocytes, des petites cellules de l'encéphale et de la moelle épinière. Les oligodendrocytes dérivent de cellules précurseurs, elles-mêmes directement issues des fameuses cellules souches. Et ce sont les cellules précurseurs que les chercheurs ont réussi à «rajeunir» en cellules souches de la lignée neurale. Ces cellules souches ont ensuite donné des neurones et des astrocytes aussi bien que des oligo-

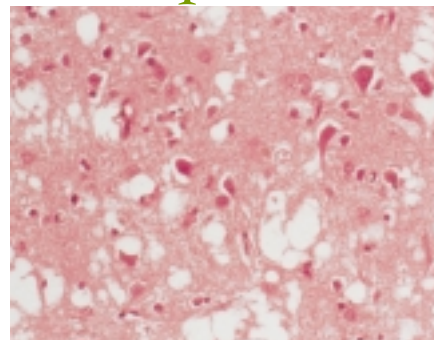


Oligodendrocytes en culture issus de la moelle épinière.

dendrocytes. Quand on sait que les cellules précurseurs sont plus abondantes et plus faciles à purifier que les cellules souches multipotentes, on voit que ces travaux sont une réelle avancée sur le chemin des thérapies cellulaires... ■

Source : Science, septembre 2000.

Le voile se lève sur le prion



L'encéphalopathie spongiforme se caractérise par une spongieuse disséminée dans le cortex cérébral.

Si la maladie de la vache folle est bien connue du grand public, les scientifiques savent peu de choses sur son agent infectieux. Ni bactérien ni viral, l'agent responsable des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST – maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme, maladie de la vache folle, tremblante du mouton...) correspond à la forme pathologique d'une protéine prion normale dont le rôle physiologique restait jusqu'à présent mystérieux. La découverte de sa fonction biologique par des chercheurs français de l'Institut Pasteur et du CNRS représente donc un progrès majeur. Odile Kellerman et ses collègues ont découvert que la protéine sous sa forme non pathogène, normalement présente dans le cerveau est directement impliquée dans la communication des neurones entre eux. Ils ont montré que la protéine prion normale participe à un système de signalisation dans les neurones conduisant à l'activation d'une enzyme baptisée Fyn, ou tyrosine kinase. Cette activation permet aux neurones de dialoguer en échangeant des messages chimiques. La mise en évidence du rôle de la protéine prion non pathogène dans la signalisation cellulaire ouvre une piste pour comprendre comment l'infection par les prions interfère avec les fonctions neuronales. Ces avancées pourraient, à terme, déboucher sur d'éventuels traitements de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. ■

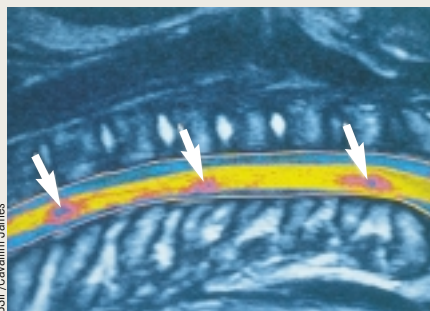
Source : Science, septembre 2000.

Précocité du traitement : une arme contre la SEP

Dernier rebondissement en date dans le domaine de la sclérose en plaques (SEP), maladie du système nerveux débutant entre 20 et 40 ans, dont on ne connaît toujours pas l'origine mais qui atteint aujourd'hui près de 50 000 personnes en France. Des chercheurs américains viennent de montrer que la prescription d'interféron bêta dès la première poussée clinique freine significativement l'évolutivité de la maladie. Un résultat marquant qui mérite quelques explications. La sclérose en plaques est une affection qui évolue par poussées successives entrecoupées parfois de rémissions. Jusqu'à présent, le traitement par interféron bêta n'est prescrit qu'aux patients chez qui le diagnostic de SEP est bien établi, c'est-à-dire à partir de la deuxième poussée. D'où la question : une prescription plus précoce, dès la première poussée, augmenterait-elle son bénéfice ?

Traitement lourd et coûteux, l'interféron réduit la progression de l'incapacité physique qui caractérise cette pathologie. Au bout de trois ans d'essais, les résultats se sont révélés si spectaculaires que l'étude a été arrêtée plus tôt que prévu. Le taux de développement de SEP sévère a été réduit de moitié chez les patients traités par interféron, comparativement au groupe témoin sous placebo. Ce traitement pourrait être prescrit aux patients à haut risque de développer une SEP sévère. ■

Source : New England Journal of Medicine, septembre 2000.



La sclérose en plaques se caractérise par l'existence de zones démyélinisées dans le tissu nerveux.

Asthme et stress



Le stress chronique est-il un facteur aggravant chez l'enfant asthmatique ?

Si la responsabilité du stress aigu dans les crises d'asthme de l'enfant génétiquement à risque est connue depuis longtemps, la question du stress chronique n'a jamais été soulevée. C'est aujourd'hui chose faite. Des chercheurs finlandais viennent de démontrer qu'il joue lui aussi un rôle très important en majorant le risque de crise. Si l'enfant vit dans une ambiance dénuée de stress chronique, le délai qui sépare un événement stressant de la crise est de trois à six semaines, révèlent les chercheurs dans une étude parue dans la revue médicale britannique *The Lancet*, alors que ce délai est ramené à moins de deux semaines en cas de contexte psychosocial et familial difficile. Les facteurs de stress chronique sont variés : pauvreté, parents handicapés, atteints d'affections psychiatriques ou alcooliques, tensions familiales ou difficultés scolaires. Les auteurs concluent en insistant sur la nécessité de proposer une prise en charge par des spécialistes de la santé mentale à ces enfants soumis à des difficultés psychosociales. ■

Source : The Lancet, septembre 2000.

Un anticorps pour sauver le rein

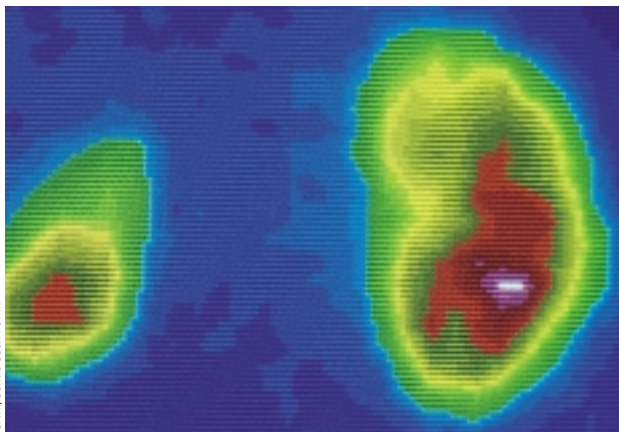
Un traitement par anticorps monoclonal pourrait-il éviter l'insuffisance rénale liée au diabète? L'enjeu est important, car cette complication du diabète est devenue la première cause de dialyse rénale dans les pays développés, où la fréquence du diabète de type 2 (qui atteint l'adulte d'âge mûr en surpoids) ne cesse de croître. Pour préserver le rein, une équipe américaine a choisi non pas de diminuer le taux de glucose

dans le sang, mais de neutraliser une substance impliquée dans la perte de fonction rénale. On sait en effet que l'excès de glucose dans le sang exerce sa toxicité sur le rein en modifiant la sécrétion de certaines substances, parmi lesquelles un facteur de croissance : le TGF bêta, ou *transforming growth factor bêta*. Pour empêcher le développement d'une maladie rénale chez des souris atteintes de ce type de diabète, ces chercheurs les ont traitées

avec succès par l'administration régulière d'un anticorps monoclonal dirigé contre le TGF bêta. Des résultats prometteurs... ■

Source : PNAS, juillet 2000.

L'insuffisance rénale visible sur le rein à gauche (scintigraphie) est devenue la première cause de dialyse rénale.



CNRS/Centre Jean Perrin

Le vibron cholérique décrypté



BSIP/vein

Le vibron cholérique, agent responsable du choléra.

Grande avancée dans la recherche sur le choléra grâce aux travaux de l'équipe de l'Américain Craig Venter, qui vient de déterminer la séquence complète des deux chromosomes circulaires constituant le génome de l'agent responsable de la maladie : le vibron cholérique. Cette étude permettra de mieux comprendre l'étonnante résistance du vibron, capable de survivre dans l'eau entre les épidémies. Elle fournit des données irremplaçables pour préciser les mécanismes qui conduisent une bactérie présente dans l'environnement à devenir subitement dangereuse pour l'homme. Par ailleurs, cette découverte devrait aider au développement de nouveaux vaccins et traitements contre cette bactérie, responsable de graves épidémies dans les pays en voie de développement. ■

Source : Nature, août 2000.

Du nouveau en ophtalmologie

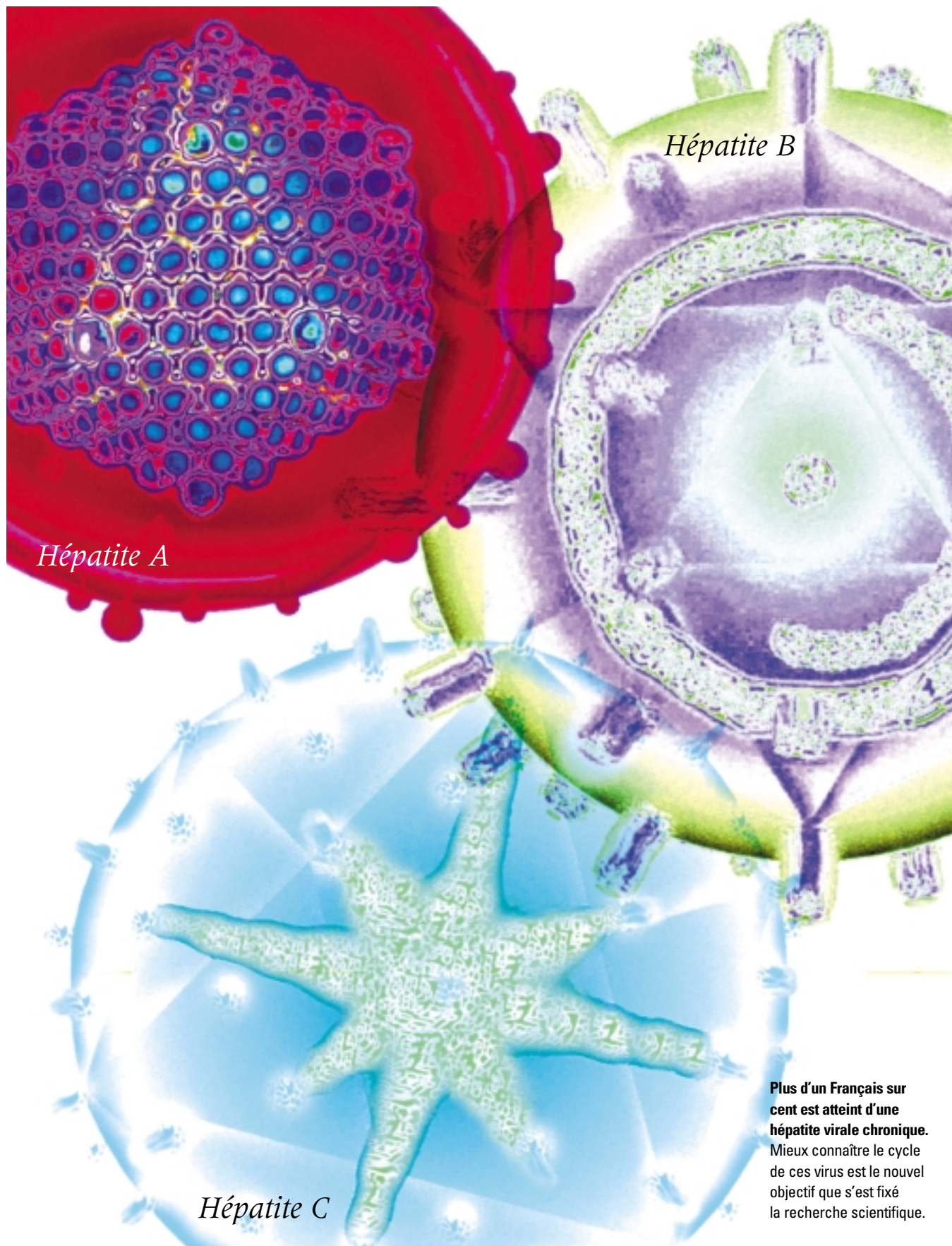


BSIP

La maladie de Kjer atteint les cellules de la rétine.

Des chercheurs du CNRS et de l'Inserm viennent d'identifier le gène responsable de l'atrophie optique dominante la plus fréquente, la maladie de Kjer. Elle est caractérisée par une perte progressive de l'acuité visuelle et l'apparition de troubles dans la perception des couleurs. En France, cette affection héréditaire touche 1 personne sur 50 000. Les symptômes sont liés à une dégénérescence de cellules de la rétine. Différentes mutations d'un gène baptisé OPA 1 sont à l'origine de la maladie de Kjer. Localisé sur le chromosome 3, ce gène code la protéine MSP 1, qui joue un rôle essentiel dans l'organisation interne des cellules. La fonction de cette protéine reste à élucider. Mais l'identification du gène OPA 1 permet d'envisager le dépistage de l'atrophie optique dominante. ■

Source : Nature Genetics, octobre 2000.



Plus d'un Français sur cent est atteint d'une hépatite virale chronique. Mieux connaître le cycle de ces virus est le nouvel objectif que s'est fixé la recherche scientifique.

Traitements et recherches

LES HÉPATITES : COMPRENDRE POUR PRÉVENIR

En France, 100 000 porteurs du virus de l'hépatite B et surtout 600 000 porteurs du virus de l'hépatite C vivent sous la menace d'une possible évolution de leur infection vers une hépatite chronique active, puis une cirrhose, et pour certains vers un cancer du foie. Sur le plan thérapeutique, des résultats très prometteurs ont été obtenus ces derniers mois grâce à un nouveau traitement. Mais beaucoup reste à faire, tant pour mieux connaître le cycle de ces virus et les perturbations organiques qu'ils induisent que pour mettre au point des traitements encore plus efficaces et moins lourds.

PREMIERS TRAITEMENTS, PREMIERS SUCCÈS p. 10

QUELLE STRATÉGIE DE VACCINATION CHOISIR ? p. 15

COMPRENDRE POUR MIEUX SOIGNER p. 16

LES HÉPATITES AU QUOTIDIEN p. 18



Premiers traitements, premiers succès

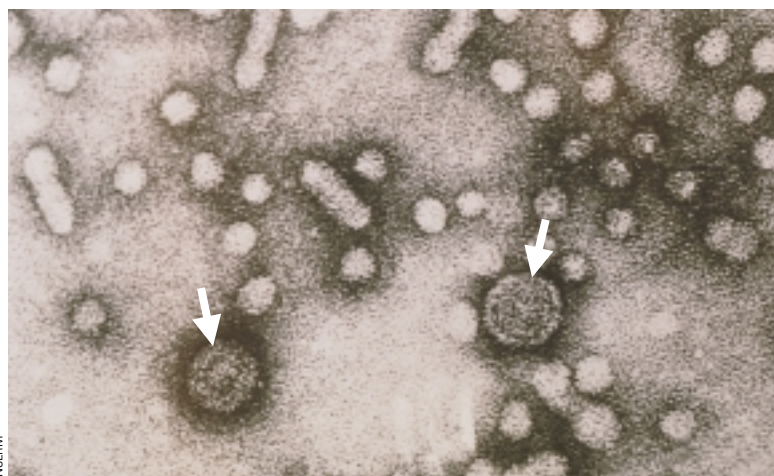
Dossier réalisé en collaboration avec le professeur **Christian Bréchet**, directeur de l'unité de recherche Inserm U.370, service de carcinogénèse hépatique et virologie moléculaire, hôpital Necker (Paris).

Plus d'un Français sur cent est atteint d'une hépatite virale chronique. Beaucoup de ces malades ignorent leur état et ne le découvriront que tardivement (un tiers des personnes infectées par le virus de l'hépatite C ne le savent pas). Or, traiter tôt est l'une des conditions du succès. S'ils ont considérablement amélioré le pronostic de la maladie, les traitements restent cependant encore inégalement efficaces, d'où l'importance des recherches menées pour mieux connaître et mieux combattre ces affections.

Des formes bénignes... ou redoutables

Organe majeur de production de protéines dans l'organisme et siège d'une des voies principales du métabolisme des sucres, le foie est un organe indispensable à la vie. Il est aussi le grand épurateur de tous les déchets solubles dans les graisses. Or, toute maladie hépatique possède un retentissement sur les fonctions de synthèse et d'excrétion du foie. Les hépatites – terme générique désignant des inflammations du foie, pouvant se signaler notamment par un

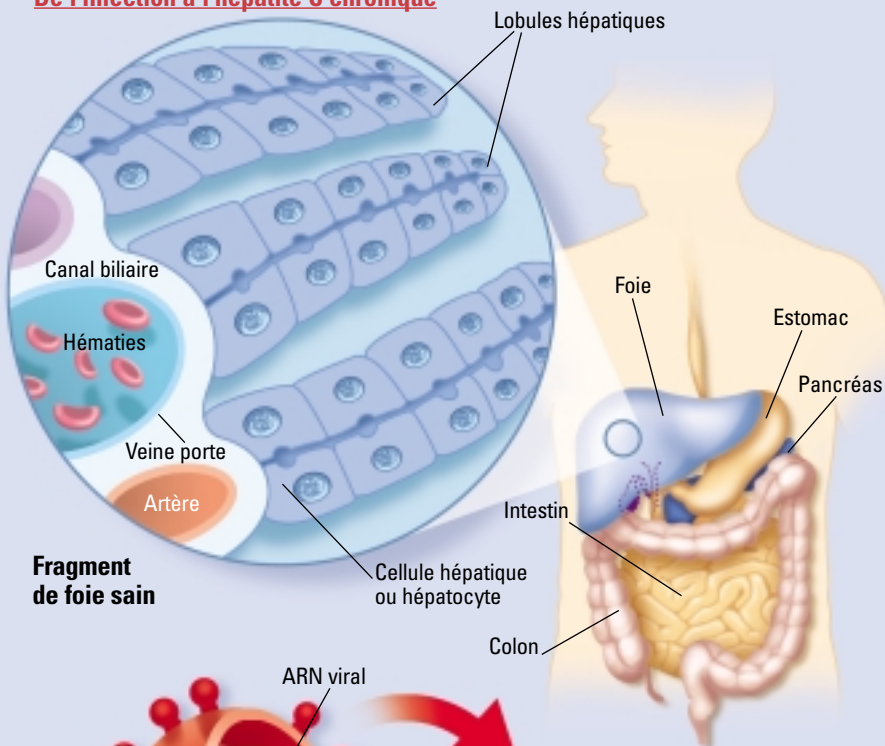
ictère (jaunisse) ou des douleurs abdominales – ont des origines diverses. En France, l'alcool, principal ennemi du foie, est responsable des deux tiers de ses atteintes, cirrhoses et cancers. Maladies transmissibles, les hépatites virales sont également fréquentes, en particulier l'hépatite C et, dans une moindre mesure, l'hépatite B. Des médicaments sont aussi susceptibles de provoquer des hépatites toxiques aiguës ou chroniques. Plus rarement, certaines de ces affections sont dues à une maladie génétique caractérisée par l'accumulation de fer dans les tissus, l'hémochromatose, ou à une maladie auto-immune, les défenses immunitaires du patient «se retournant» alors contre son propre foie. La plupart des hépatites virales aiguës évoluent spontanément vers la guérison en quelques semaines; cependant, certaines vont devenir chroniques. «Or, 90% des hépatites C aiguës et 70% des hépatites B aiguës sont asymptomatiques et passent inaperçues. La vraie jaunisse est rare, et une personne atteinte d'hépatite chronique a donc rarement le souvenir d'avoir été malade. Il est fréquent de découvrir une cirrhose qui n'a jamais fait souffrir son porteur», explique le professeur Stanislas Pol, du service d'hépatologie de l'hôpital Necker, à Paris. L'hépatite virale, souvent bénigne, peut se révéler redoutable lorsqu'elle dégénère silencieusement vers la cirrhose et le cancer. Il existe sept hépatites virales, dues chacune à un virus différent : A, B, C, E, delta, G et TTV. Seules l'hépatite B et surtout l'hépatite C posent vraiment problème en France. Chiffrer leur incidence réelle est difficile, car on ne repère que les formes symptomatiques. On estime que 500 000 à 600 000 personnes présentent une hépatite virale chronique C et environ 100 000 personnes, une hépatite virale chronique B. L'hépatite A et l'hépatite E, maladies des pays pauvres, liées à des conditions d'hygiène précaires, sont assez rares en France mais peuvent être contractées en zones d'endémie (Afrique, Asie). La contamination, surtout infantile, se fait par voie digestive ...



INSERM

Deux virus complets de l'hépatite B sont visibles ci-dessus (flèches blanches).

De l'infection à l'hépatite C chronique



Fragment de foie sain

Virus de l'hépatite C

Fragment de foie atteint d'hépatite C chronique

Cellule inflammatoire

Cellule hépatique infectée

Cellule nécrosée

Formation de fibrose

D'après Science and Medicine

L'hépatite C

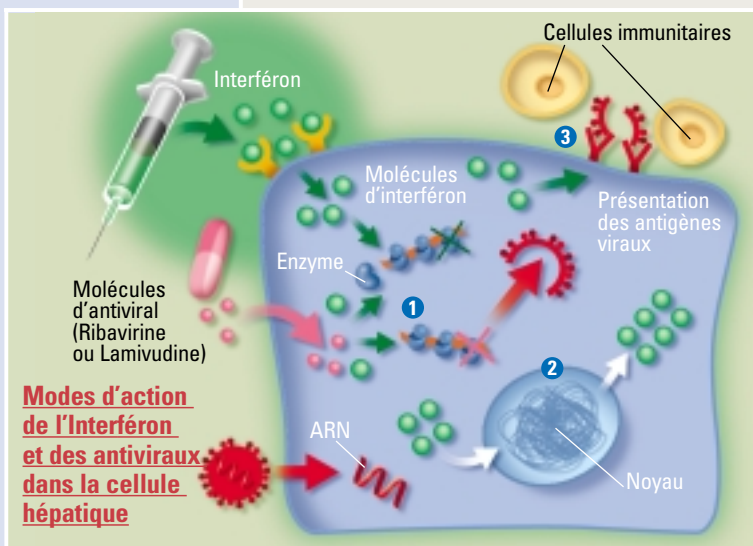
I - De l'infection à l'hépatite C chronique

Les cellules hépatiques sont groupées en lobules irrigués par l'artère hépatique et la veine porte. Apporté par le sang, le virus infecte les cellules du foie et se multiplie en utilisant leur machinerie cellulaire (en particulier les ribosomes cellulaires). Les nouveaux virus ainsi formés sont libérés par ces hépatocytes et envahissent peu à peu les autres. Dans l'hépatite C chronique, une inflammation persistante s'installe. Les cellules infectées se nécrosent progressivement. Les tissus nécrosés sont peu à peu remplacés par un tissu cicatriciel de fibrose. Les cellules hépatiques encore intactes, de moins en moins nombreuses, ont donc du mal à assumer les fonctions physiologiques du foie, et la maladie progresse vers la cirrhose.

II - Les modes d'action de l'interféron

L'interféron est un composé naturel produit par les cellules, notamment en réponse aux infections. A des doses beaucoup plus fortes, il est utilisé comme médicament dans l'hépatite chronique. Dans la cellule, l'interféron agit simultanément selon trois voies :

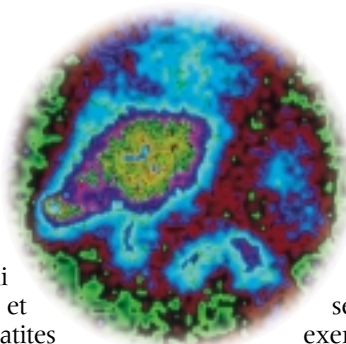
- 1 - il bloque la production de nouveaux virus en empêchant la synthèse de leurs constituants;
 - 2 - il stimule la production naturelle d'interféron par la cellule hépatique;
 - 3 - il active la présentation des antigènes viraux à la surface de la cellule pour favoriser la réaction de défense.
- Les autres antiviraux agissent seulement par la première voie, en empêchant la synthèse de nouveaux virus.



Modes d'action de l'Interféron et des antiviraux dans la cellule hépatique

«La consommation régulière d'alcool est le principal facteur aggravant de toutes les hépatites virales.»

... (ingestion d'eau ou de repas souillés, de coquillages contaminés...). La vaccination, recommandée à ceux qui voyagent vers certains pays à risque, protège efficacement contre ces infections qui ne deviennent jamais chroniques et guérissent spontanément. Les hépatites delta, G et TTV sont très rares et le caractère pathologique des deux dernières n'est pas certain.



Foie atrophie
par une cirrhose.
(scintigraphie).

En 5 à 20 ans, les hépatites chroniques peuvent évoluer vers une cirrhose.

Le diagnostic des hépatites est souvent fortuit. Elles sont découvertes à l'occasion d'une fatigue, plus rarement d'une jaunisse, ou parce que des anomalies biologiques, notamment l'élévation du taux sanguin des transaminases – des enzymes hépatiques – attirent l'attention. «Mais aucun de ces signes n'est constant, précise le Pr Pol. C'est la recherche dans le sang de protéines des virus ou d'anticorps produits par l'organisme en réaction à ces virus qui permet le diagnostic.» Si les premiers tests font soupçonner une hépatite B ou C, la présence dans le sang de matériel génétique viral est ensuite recherchée. «Elle indique qu'il s'agit d'une hépatite active, que le virus se multiplie, et donc que la maladie peut s'aggraver», poursuit le Pr Pol. Les hépatites C deviennent chroniques dans 80% des cas, et les hépatites B dans 2% à 5% des cas. Ces hépatites chroniques sont le plus souvent asymptomatiques, mais peuvent évoluer vers une cirrhose du foie en cinq à

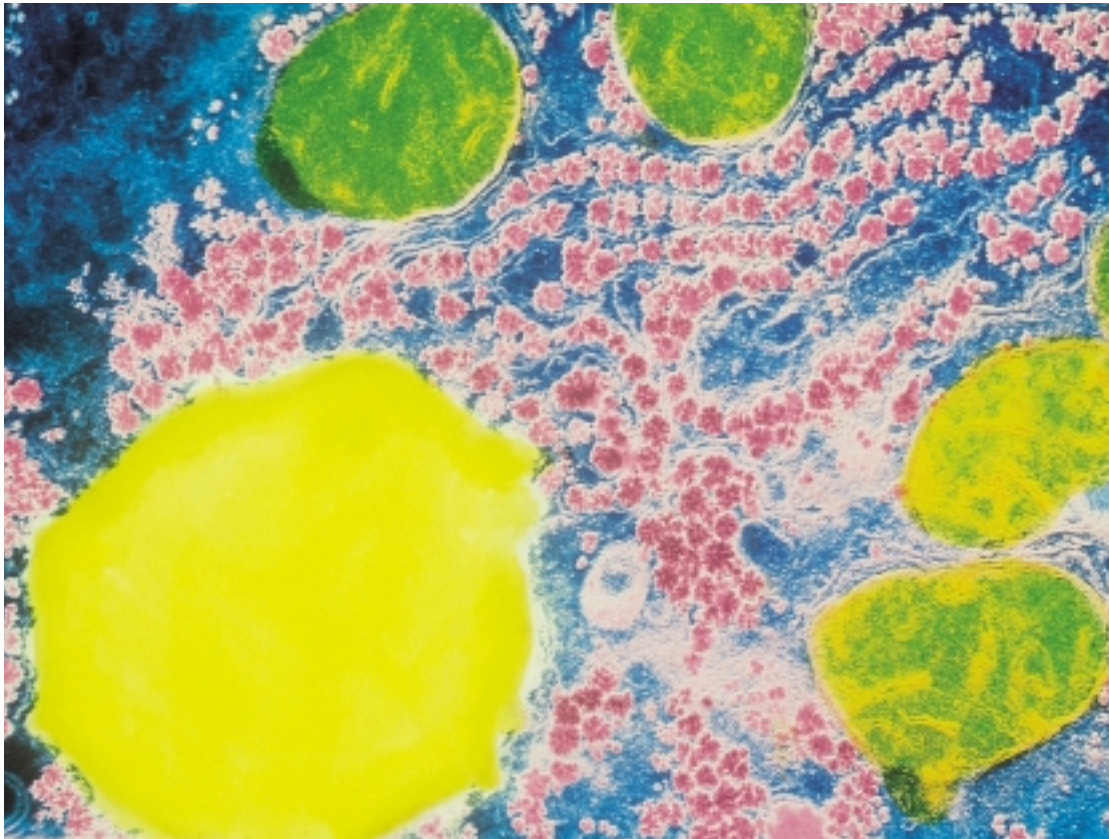
vingt ans. Cette évolution est tributaire de divers facteurs : âge, sexe, consommation d'alcool... Par exemple, un homme contaminé après 45 ans et consommateur fréquent d'alcool est plus exposé à une évolution d'une hépatite chronique en cirrhose. «La consommation régulière d'alcool est, en effet, le principal facteur aggravant de toutes les hépatites virales, insiste le Pr Pol. L'alcool est hépatotoxique, il accentue les lésions du foie et favorise la multiplication du virus en diminuant les défenses immunitaires. L'immunodépression – traitements immunosuppresseurs, co-infection par le virus du sida... – constitue d'ailleurs un autre facteur aggravant des hépatites virales. Certains médicaments peuvent aussi aggraver l'hépatite virale en y ajoutant une hépatite médicamenteuse.» Pour l'hépatite C, l'âge élevé constitue un facteur de gravité, mais pas le génotype – l'ensemble des caractéristiques génétiques – du virus. Le virus de l'hépatite C (VHC) comprend en effet 3 sous-types, les génotypes 2 et 3 s'avérant plus sensibles au traitement que le génotype 1. La cirrhose peut demeurer asymptomatique pendant des années, tout en s'aggravant progressivement. Ensuite apparaissent les complications de la cirrhose : cancer du foie, ascite (épanchement de liquide dans l'abdomen), hémorragies digestives... Le risque de complications est de 3% par an. La complication majeure est le carcinome hépatocellulaire.

Les complications des hépatites

		Hépatite B		Hépatite C
Chronicité	▼	2% à 5%	▼	80%
Cirrhose	▼	20%	▼	20%
Carcinome hépatocellulaire	▼	10% à 15%	▼	10% à 15%

Des modes de contamination connus

Les modes de contamination des hépatites B et C sont connus. Pour l'hépatite B, qui touche souvent l'adulte jeune, la contamination se fait de personne à personne par l'intermédiaire du sang ou de liquides biologiques contaminés (voie sexuelle, échange de seringues, transfusion, gestes médicaux, contamination entre soignants et patients), mais aussi par voie maternofoetale. La vaccination des sujets à risque contre le virus de l'hépatite B (VHB), très efficace, constitue la meilleure protection. Toute personne présentant



CNRI

Coupe de foie atteint d'hépatite montrant des hépatocytes (en jaune) entourés d'une multitude de virus (en rose).

un facteur de risque éventuel – naissance en Afrique ou en Asie, hétérosexualité ou homosexualité à partenaires multiples, toxicomanie intraveineuse – devrait faire pratiquer un test de dépistage. La contamination par le virus de l'hépatite C, contre lequel il n'existe aucun vaccin, se fait, elle, presque exclusivement par voie sanguine : usage de drogues par voie intraveineuse (échange de seringues) et plus rarement par contamination nosocomiale lors d'un geste médical (endoscopie, hémodialyse...), chirurgical, ou d'une transfusion antérieure à 1990. La transmission maternofoetale est également possible, surtout si la mère est co-infectée par le virus du sida (VIH) ; la contamination sexuelle est très rare, sauf en cas de rapports traumatisants. *«La co-infection VHC-VIH est fréquente, puisque environ 30% des sujets séropositifs pour le virus du sida le sont aussi pour celui de l'hépatite C. La co-infection par le VIH aggrave le risque de cirrhose hépatique, si bien que la morbidité et la mortalité liées au VHC des patients infectés par le VIH augmentent désormais, précise le Dr Jean-Claude Desenclos, de l'Institut de veille sanitaire. Les mesures de renforcement de la désinfection et de la stérilisation médicale mises en place ces dernières années ont beaucoup réduit les risques d'infection par cette voie. Aujourd'hui, le principal groupe à risque est celui des toxicomanes par voie intravei-*

neuse : 50% à 90% sont infectés par le VHC, et la contamination continue au taux d'environ 15% par an.»

L'hépatite : une réaction immunitaire inadaptée

Les virus des hépatites B et C ne sont pas directement toxiques pour les cellules hépatiques (hépatocytes) à l'intérieur desquelles ils se multiplient. En revanche, ces cellules présentent en surface des molécules du virus qui sont reconnues comme étrangères par le système immunitaire du malade, lequel va attaquer les hépatocytes infectés et les détruire. Ce mécanisme expliquerait en partie le grand polymorphisme de la maladie qui, selon l'efficacité de ces défenses immunitaires, va de l'absence de manifestations chez les porteurs sains, à l'hépatite aiguë bénigne, l'hépatite fulminante foudroyante ou le passage à la chronicité. L'infection virale se traduit aussi par la formation, en réaction, d'un tissu cicatriciel de fibrose. Comme le foie possède une capacité de régénération quasi-totale qui compense en partie la destruction des hépatocytes, il se crée un équilibre dynamique entre fibrose et régénération. Si la première l'emporte, la fibrose remplace progressivement le ...

Chiffres à l'appui

Hépatite A :

- 10 000 à 30 000 nouveaux cas par an, en France ;
- 1,4 million de nouveaux cas par an, dans le monde ;
- 100% d'efficacité pour le vaccin (non remboursé).

Hépatite B :

- 100 000 nouvelles contaminations par an, dont 10 000 hépatites aiguës, en France ;
- 2 milliards de personnes infectées, 370 millions de malades chroniques, dans le monde ;
- 100% d'efficacité pour le vaccin (remboursé). Plus de 25 millions de Français vaccinés.

Hépatite C :

- 600 000 personnes infectées, en France ;
- 170 millions de personnes infectées et 3 à 4 millions de nouvelles contaminations par an, dans le monde ;
- Pas de vaccin.

Sources : OMS, ministère de la Santé, Inserm.

LES HÉPATITES



... foie sain, et aboutit à une cirrhose. Si la régénération est plus rapide, elle peut aller jusqu'à faire disparaître la fibrose, voire la cirrhose. Mais cela n'est vrai que si la multiplication du virus cesse. D'où l'importance des médicaments antiviraux, qui constituent le cœur du traitement des hépatites. Dans l'hépatite B chronique, le traitement repose sur l'interféron alpha. Ce médicament a révolutionné le pronostic des hépatites virales. Il empêche la multiplication du virus, renforce les défenses de l'organisme, et semble posséder une action antifibrosante. Mais il n'agit que dans 30% à 40% des cas. Autre antiviral utilisé, la lamivudine a presque les mêmes effets, mais n'éradique pas le virus. Actuellement, ces deux médicaments sont utilisés séparément. L'interféron est prescrit à raison de trois injections hebdomadaires pendant six mois, la lamivudine parfois beaucoup plus longtemps. L'association des deux traitements est en cours d'évaluation. Pour l'hépatite C, seule la biopsie hépatique permet



L'hépatite C est la première indication de greffe du foie.

d'évaluer le stade de la maladie et de décider s'il faut traiter ou non. *« Environ un tiers des malades est traité par l'interféron alpha associé à un autre antiviral, la ribavirine. La durée du traitement varie de six mois à un an, en particulier selon le génotype du virus. En effet, le génotype du virus, mais aussi le degré de fibrose, l'ancienneté de la maladie et la consommation d'alcool influent sur l'efficacité du traitement. Quand la recherche de virus reste négative six mois après l'arrêt du traitement, cela signifie que le VHC a complètement disparu, que le patient peut être considéré comme vraiment guéri »,* indique le Pr

Jean-Pierre Pascal, du service d'hépatologie gastro-entérologie de l'hôpital Purpan, à Toulouse. Grâce à l'interféron, on peut donc pour la première fois parler de guérison dans l'hépatite C. Cette efficacité remarquable a son revers : l'interféron est un médicament « rude », non dépourvu d'effets secondaires, qu'il s'agisse du syndrome grippal avec frissons et fièvre qui suit l'injection, de sa toxicité sur la moelle osseuse ou, à long terme, de son effet psychodépresseur.

Traiter les enfants : une décision au cas par cas

L'hépatite B chez l'enfant est devenue rare grâce au dépistage systématique du virus chez la femme enceinte et au traitement appliqué à l'enfant (voir p. 18-19). Mais le recul de la vaccination contre l'hépatite B pourrait faire resurgir un risque à



l'avenir. Actuellement, les enfants atteints d'hépatite B chronique sont souvent des enfants adoptés, originaires notamment de Roumanie et du Vietnam. Dans ces cas, le risque de cancer du foie est loin d'être négligeable : de 1% à 4% avant l'âge de 21 ans selon les pays d'origine. En France, l'hépatite chronique est bénigne chez 85% des enfants, qu'on se contente de surveiller. Dans les autres cas, la biopsie révèle une hépatite active grave qui peut être traitée par interféron. *« Celui-ci est efficace (c'est-à-dire qu'il ralentit la multiplication virale, sans jamais éradiquer le virus), dans 25% à 30% des cas, explique le Dr Olivier Bernard (service d'hépatologie pédiatrique, hôpital du Kremlin-Bicêtre). La lourdeur du traitement, pour une efficacité relative, nous conduit donc à bien peser la décision de traiter au cas par cas. »* La transmission du VHC à l'enfant est rare. L'hépatite C chez l'enfant, même quand elle devient chronique, est d'une gravité bien moindre, et elle est beaucoup moins évolutive que chez l'adulte, semblent indiquer les rares études. De nombreux médecins sont donc réticents à engager un traitement par interféron, qui se justifie très rarement.

Le recours à la greffe

Lorsque les traitements sont inefficaces ou que des souches résistantes du virus apparaissent, l'inclusion dans un essai thérapeutique constitue la seule issue. Une nouvelle forme d'interféron, l'interféron « pégylé », augmente considérablement l'efficacité du médicament. Mais jusqu'à présent, peu de malades peuvent en bénéficier en dehors d'essais thérapeutiques (voir p. 16-17). Lorsque les solutions ont été épuisées, une greffe de foie peut être envisagée. *« Actuellement, 30% à 40% des 600 greffes de foie réalisées chaque année concernent des complications d'hépatites chroniques B ou C. Cette dernière représente aujourd'hui la première indication de transplantation hépatique, devant l'hépatite alcoolique »,* précise le Pr Didier Samuel (centre hépato-biliaire, hôpital Paul-Brousse, Villejuif). Plus l'état des patients est grave, plus le risque de complications postopératoires est élevé. L'hépatite B, elle, peut être évitée par l'administration à vie, outre le traitement antirejet, de fortes doses d'immunoglobulines anti-HBs, des anticorps dirigés contre le VHB. Chez les malades qui produisent encore du virus, la greffe est précédée d'un traitement par la lamivudine, poursuivi après la transplantation. Après la greffe, le taux de survie est de 72% à dix ans pour l'hépatite B et de 70% à dix ans pour l'hépatite C. Comme dans le traitement médicamenteux, des progrès considérables ont donc été réalisés en quelques années. D'autres restent à accomplir... ■

Quelle stratégie de vaccination choisir ?

Une campagne ambitieuse de vaccinations systématiques contre l'hépatite B a été entreprise en 1993-1994. Etat des lieux aujourd'hui...

L'avis du Pr **Gilles Brucker**, professeur de santé publique au CHU La Pitié-Salpêtrière (Paris) et membre du Comité technique de la vaccination.

La mise en place d'une politique de prévention de l'hépatite B peut porter sur les modes de contamination. Elle doit aussi reposer sur la vaccination, dont l'efficacité remarquable dépasse 98%. Une stratégie vaccinale privilégiant la couverture individuelle est adaptée à des personnes très exposées par leur métier ou leur mode de vie. La stratégie collective est plus ambitieuse : elle vise la maîtrise de la maladie sur l'ensemble du pays. Une couverture vaccinale de 90% de la population permet d'interrompre la circulation du virus, ce que la couverture des seuls groupes à risque ne suffit pas à obtenir.

La décision de vacciner les nourrissons et les jeunes adolescents trouve ainsi son origine dans la volonté d'élever progressivement l'immunité générale. Le choix de vacciner les nourrissons a pu être contesté parce qu'ils ne seront exposés à la maladie qu'à l'adolescence, l'âge du début des relations sexuelles et d'éventuels comportements à risque. On l'a cependant retenu par souci d'efficacité. Vacciner les enfants de 11 ans, avant qu'ils ne soient exposés et dans le seul lieu qui les regroupe tous – l'école – permettait par ailleurs de gagner dix ans dans la montée en puissance de l'immunité collective. Une vaste campagne de publicité a conduit près de la moitié de la population, en majorité hors des groupes visés, à se faire vacciner. Dans une telle masse, il était inévitable qu'apparaissent les mêmes pathologies que dans la population générale, y compris des atteintes démyélinisantes⁽¹⁾ comme la sclérose en plaques. L'hypothèse d'une relation de cause à effet ne pouvait dès lors manquer d'être évoquée. Jusqu'à présent, aucune relation n'a été réellement prouvée. Ce qui a troublé les épidémiologistes, c'est que le vaccin pourrait apporter un sur-risque, si infime qu'il ne peut pas être démontré. Plus que les provoquer, la vaccination semble révéler, voire stimuler ces pathologies liées à des dysfonctionnements du système immunitaire où existe déjà une susceptibilité familiale. Et même dans l'hypothèse d'un lien de cause à effet, l'étude bénéfices/risques montre que, sur trente ans, le programme de vaccination provoquerait un ou deux accidents démyélinisants par an, mais éviterait chaque année trois à six cas d'hépatite fulminante, souvent mortelle, et dix à trente cas de cirrhose et de cancer du foie.

Ces chiffres ont été communiqués aux décideurs. En 1998, le ministre en place a choisi d'arrêter la vaccination à l'école, estimant que la prédisposition familiale ne pouvait y être évaluée correctement, tout en poursuivant la vaccination des nourrissons, chez lesquels aucun accident n'est jamais survenu. Le Comité technique des vaccinations s'est montré réservé sur cette décision : ne pas vacciner à l'école, lieu de relative égalité sociale, c'est d'abord ne pas vacciner les enfants des milieux les plus défavorisés, dont certains seront souvent à risque plus tard. Reste qu'au-delà de la responsabilité des pouvoirs publics et des experts, engagée par les choix de santé publique recommandés, il est essentiel d'informer chaque citoyen, pour lui donner les moyens réels d'évaluer l'enjeu, en termes de bénéfices/risques tant au niveau individuel qu'au plan collectif.

1 - Provoquant la perte de la gaine de myéline qui entoure certaines fibres nerveuses.



« L'étude bénéfices/risques montre que, sur trente ans, le programme de vaccination provoquerait un ou deux accidents démyélinisants par an, mais éviterait chaque année trois à six cas d'hépatite fulminante, souvent mortelle, et dix à trente cas de cirrhose et de cancer du foie. »

Avec le concours du Pr **Christian Bréchet**, chef du service d'hépatologie à l'hôpital Necker (Paris), directeur de l'unité de recherche Inserm U.370 Carcinogénèse hépatique et virologie moléculaire.

Comprendre pour mieux soigner

La lutte contre les hépatites virales représente un enjeu sanitaire majeur.

En France, où l'hépatite C est prépondérante, les recherches s'orientent vers une meilleure compréhension de la biologie de ce virus afin d'améliorer les traitements actuels.

L'arrivée de l'interféron en 1989 a métamorphosé la prise en charge de l'hépatite C. Associé à un antiviral, la ribavirine, ce médicament permet d'obtenir dans 30% à 40% des cas une réduction durable de l'infection et une amélioration de l'état du foie telles qu'on ose avancer l'idée de guérison. La réponse à l'interféron est toutefois très tributaire de la nature du virus infectant – VHC de type 1, 2 ou 3. Ainsi, le taux d'efficacité à long terme du traitement atteint jusqu'à 60% chez les patients infectés par un VHC de type 2 ou de type 3

(plutôt associé à la toxicomanie intraveineuse).

Des traitements plus efficaces à l'étude

En revanche, il atteint seulement 15% chez les personnes contaminées par le VHC de type 1, notamment lors d'une transfusion antérieure à 1990. «*Plusieurs études en cours évaluent l'association de l'interféron pégylé (IFN-PEG) – une forme d'interféron dont la durée de vie dans l'organisme est plus longue – et de la ribavirine, pour voir si elle améliore les résultats obtenus avec l'interféron standard (IFN) et la ribavirine*», précise le Pr Christian Bréchet.

Mais même en traitant à nouveau des patients non répondeurs par IFN-PEG + ribavirine, les résultats restent médiocres.

Les essais menés notamment dans le service du Pr Christian Trépo à Lyon pourraient confirmer l'intérêt de combiner IFN-PEG-ribavirine à un autre antiviral comme l'aman-tadine; ou à un modulateur de la réponse immunitaire (immunomodulateur), comme les interleukines 10 ou 12.

A plus long terme, de nouveaux traitements pourraient devenir disponibles. C'est le cas des antiprotéases, molécules dirigées contre certaines enzymes virales indispensables à la multiplication du virus, un principe déjà utilisé dans la lutte contre le virus du sida. La structure des enzymes du VHC est maintenant connue et des équipes américaines et japonaises tentent de mettre au point des antiprotéases spécifiques. D'autres molécules capables de bloquer le cycle du virus sont aussi à l'étude. Enfin, mais à très long terme, on espère pouvoir un jour disposer de protocoles de thérapie génique. La mise au point de traitements plus efficaces dépendra grandement



La Fondation pour la Recherche Médicale soutient des travaux consacrés aux hépatites

Les thèmes des recherches soutenues par la Fondation pour la Recherche Médicale illustrent la diversité des études consacrées aux hépatites. Chercheur japonais, Hinedori Toyoda poursuit dans l'unité de recherche Inserm U.370, que dirige le Pr Christian Bréchet, un travail sur les mécanismes moléculaires de la cancérisation hépatique induite par le VHB et le VHC. L'apparition de multiples copies des chromosomes dans les cellules hépatiques semble associée à leur prolifération anarchique. Hinedori Toyoda étudie les gènes régulant la division cellulaire, notamment lors du développement hépatique chez la souris. «*Il s'agit de sélectionner les gènes impliqués, de les faire s'exprimer dans des cellules hépatiques ayant un nombre de chromosomes bien défini, et de tester l'effet de certaines protéines du VHB et du VHC sur ces gènes régulateurs du cycle cellulaire*», explique-t-il. Pour Laurence Coquerel, qui achève sa thèse dans l'UMR 8526 du CNRS à Lille, l'enjeu est tout autre. Au sein de l'équipe «Hépatite C» travaillant dans la perspective d'un vaccin contre cette affection, elle cherche à faire exprimer à la surface de cellules les protéines d'enveloppe de ce virus. «*Celles-ci sont en effet retenues au sein de la cellule, il faut donc modifier certaines séquences génétiques pour que ces protéines deviennent accessibles et puissent être utilisées dans une approche vaccinale destinée à induire une réponse immunitaire potentiellement protectrice*», explique-t-elle.

«Le VHC existe sous forme de “quasi-espèces”, chaque gène viral pouvant donner naissance à de très nombreuses formes mutées.»



BSIP

des progrès de la recherche fondamentale. «Mieux comprendre comment le virus se multiplie constitue un axe de recherche majeur mais ardu, car il n'existe pas de modèle animal de l'hépatite C, explique le Pr Bréchot. De plus, le virus de l'hépatite, contrairement à d'autres, est extrêmement difficile à cultiver in vitro.» Plusieurs équipes tentent de «court-circuiter»

cette étape, en synthétisant la totalité du patrimoine génétique du virus puis en l'intégrant directement dans des cellules de foie (hépatocytes) en culture, afin de leur faire produire de nouveaux virus. D'autres équipes tentent de comprendre comment le VHC stimule la réponse immunitaire de l'hôte, laquelle est à l'origine

de la destruction des cellules hépatiques infectées.

Des gènes à l'origine de l'évolutivité de la maladie

L'évolutivité de la maladie serait vraisemblablement liée à une prédisposition génétique. Les outils de caractérisation des gènes désormais disponibles au Génopôle d'Evry devraient faciliter ces recherches. Le

processus de cancérisation de la cellule hépatique ou sa réponse à l'interféron sont aussi très étudiés. Un autre grand enjeu est de comprendre l'extrême variabilité du virus et les mécanismes qui lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire. Le VHC existe sous forme de «quasi-espèces», chaque gène viral pouvant donner naissance à de nombreuses formes mutées.

Les difficultés de la vaccination préventive

Pour le Pr Bréchot, «c'est cette même variabilité qui rend difficile la mise au point de vaccins préventifs ou thérapeutiques contre l'hépatite C, une variabilité si grande qu'en vaccinant contre une souche on ne protège pas nécessairement contre les autres.

Une situation comparable à celle du vaccin contre le VIH, si bien que les progrès réalisés dans une voie servent aussi dans l'autre». Des premiers résultats, très préliminaires, ont été obtenus avec des vaccins dits «à ADN nu». Cependant, la vaccination préventive est encore lointaine. La mise au point de vaccins thérapeutiques contre l'hépatite C, destinés à stimuler une réponse immunitaire forte chez les porteurs chroniques du VHC, se heurte aux mêmes difficultés. Néanmoins, une autre voie consisterait à stimuler l'immunité par des anticorps antiVHC (immunoglobulines), notamment dans la prévention des récurrences d'infection chez les transplantés hépatiques. ■



LES HÉPATITES

Avec le concours du Dr **Marc Bourlière**, de l'hôpital Saint-Joseph, à Marseille, et du Dr **Olivier Bernard**, du service d'hépatologie pédiatrique de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre.

Apprendre à vivre les hépatites

Dénuée dans la majorité des cas de toute manifestation clinique, l'hépatite virale n'impose pas de mode de vie ou d'alimentation particulier, hormis l'arrêt de la consommation d'alcool. Quelques conseils peuvent cependant se révéler utiles pour éviter de contaminer ses proches ou un enfant à naître, ou pour mieux supporter le traitement.

Alimentation

Tout sauf l'alcool !

Aucun régime alimentaire particulier n'est réellement recommandé au cours des hépatites virales, aiguës ou chroniques, hormis l'abstention de toute boisson alcoolisée. De même, aucun régime alimentaire n'a fait preuve d'une quelconque efficacité pour modifier ou ralentir le cours d'une hépatite virale.

Crédit Photo



Prévention

Ne pas contaminer ses proches

Des précautions simples sont indispensables, surtout en cas d'hépatites B et C : avoir son propre matériel de toilette (rasoir, brosse à dents, coupe-ongles...), faire un pansement quand on se blesse mais ne jamais le laisser traîner, etc. En cas d'hépatite A ou B, la vaccination des proches non immunisés est indispensable. *In fine*, rappelons que les modes de contamination du VHB sont les mêmes que ceux du VIH et imposent les mêmes précautions, en particulier l'utilisation du préservatif sauf si le partenaire est vacciné. Pour l'hépatite C, la contamination sexuelle est très faible. Au sein du couple stable, le port du préservatif n'est recommandé qu'en cas de lésions génitales ou durant la période des règles. En revanche, il reste indispensable en cas de partenaires multiples. Les hépatites A et E se transmettent par voie digestive. Il est donc nécessaire d'utiliser des couverts individuels si la maladie est soupçonnée ou avérée.

ESP FUJI RDPI 10

es au quotidien



Grossesse

Protéger l'enfant

Le dépistage de l'hépatite B est obligatoire au sixième mois de grossesse. Rare *in utero*, la contamination de la mère à l'enfant se fait surtout au cours de l'accouchement. On protège les enfants nés d'une mère porteuse par une injection d'anti-corps dans les six premières heures de vie, suivie par la vaccination. Grâce à ces mesures, le risque de contamination néonatale est inférieur à 5%. En leur absence, il s'élève à 90%, le risque d'hépatite chronique et de cancer du foie précoce étant alors très élevé. La transmission de l'hépatite C de la mère à l'enfant – probablement aussi à la naissance – reste possible dans environ 5% des cas. C'est une affection bénigne chez l'enfant, sauf terrain particulier. Compte tenu des mesures évoquées et du faible passage des virus B et C dans le lait, ces hépatites ne contre-indiquent pas l'allaitement.

Traitement

Faire face à la fatigue

Le traitement par interféron ou par interféron-ribavirine provoque une fatigue physique, psychique et sexuelle réelle dans plus de la moitié des cas (la ribavirine pouvant aussi susciter une anémie). L'irritabilité qui se manifeste au début du traitement, si elle n'est pas prise en compte par l'entourage, peut se transformer en syndrome dépressif. Les patients et leurs proches doivent en être prévenus, ces derniers jouant un rôle d'accompagnement important. Un suivi rigoureux et une coopération entre médecin et famille s'imposent : alerté par la famille, le médecin peut être conduit dans ce cas à prescrire des anxiolytiques.

Adresses utiles

- Hépatite-Info-Service : 0800 845 800
Ce service d'écoute anonyme et gratuit a été créé avec le soutien du ministère de la Santé et de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts). Il est ouvert 7 jours sur 7 de 9h à 23h pour répondre à toutes les questions sur la maladie.

- SOS-hépatites Paris et Ile-de-France
150, bd de la Villette
75019 Paris
permanences : du mardi au vendredi de 14h à 17h, au 01 42 39 40 14
site Internet : <http://perso.wanadoo.fr/sos.hepatites/>

- Hépatite et pas toi ? : association de lutte contre les hépatites qui regroupe des médecins et des malades.
site Internet : <http://www.chez.com/hepatite/>

- Association de défense des transfusés (ADT) :
11, rue Bailly
75003 Paris
Tél. : 01 48 87 73 72
Fax : 01 40 27 84 44

- Transhépate, l'association des transplantés hépatiques.
6, rue de l'Aubrac
75012 Paris
Tél. / Fax : 01 40 19 07 60

VOS DON EN ACTION



Vos dons jouent un rôle capital dans l'avancement des travaux de recherche médicale. Explorer de nouvelles pistes de recherche, multiplier les échanges entre les disciplines et les chercheurs, déceler plus précocement certaines pathologies graves pour mettre en place plus rapidement les traitements, découvrir la meilleure prise en charge diagnostique puis thérapeutique..., tels sont les principaux objectifs que s'est fixés la Fondation pour la Recherche Médicale en multipliant ses programmes. Cette rubrique « Vos dons en action » présente quelques exemples des 700 projets que vous soutenez chaque année à travers la Fondation. En particulier, Action Recherche Santé 2000 (ARS 2000), l'un des programmes lancés par la Fondation, vise à financer des projets d'études cliniques ou épidémiologiques, sélectionnés sur leur qualité et leur opportunité face aux problèmes de santé publique.



Une étude européenne pour identifier les gènes de la polyarthrite rhumatoïde

RECHERCHE SANTÉ 2000 · ACTION

En avril 2000, le laboratoire de recherche du Dr François Cornélis, qui est consacré à la polyarthrite rhumatoïde au Génopole d'Evry, a lancé une collecte d'ADN auprès de 10 000 personnes atteintes : le début d'une nouvelle étude européenne visant à identifier les facteurs génétiques prédisposant à cette maladie, qui touche entre 200 000 et 400 000 personnes en France. La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique qui entraîne une destruction progressive des articulations. 75% des personnes atteintes portent le premier gène de prédisposition identifié. Aujourd'hui, l'objectif est de découvrir les autres gènes impliqués, et surtout leurs nombreuses combinaisons, qui sont les véritables facteurs de risque de la maladie. Pour cela, une première étape a consisté à analyser le génome humain au Généthron (1995-1999). Ensuite, l'exploitation des données obtenues nécessite un nouveau recueil de matériel génétique auprès des patients, permettant d'atteindre une masse critique indispensable à la poursuite des recherches : 200 000 appels ont été reçus, 12 000 personnes ont été retenues. 200 patients de l'Association française des polyarthritiques ont assuré la logistique de l'opération.



La collecte d'ADN a permis de faire avancer la recherche sur la polyarthrite rhumatoïde.



Dr François Cornélis,
Génopole d'Evry

David Carr

L'expérimentation scientifique proprement dite a déjà commencé, avec le lancement des tests des gènes candidats, et ce, dans les locaux propres du laboratoire à Génopole. «Compte tenu de l'envergure du projet, il était indispensable de mettre en place une démarche de collaborations à grande échelle. La recherche se fait donc dans le cadre d'un consortium qui réunit sept pays européens, ECRAF. En outre, nous offrons la possibilité aux chercheurs du monde entier de venir tester leurs hypothèses, ici, gratuitement, à partir de janvier 2001, et de disposer de données communes. Cet aspect est fondamental dans un projet qui cherche à recouper des combinaisons de facteurs, car il permet à chaque équipe de bénéficier des résultats disponibles dans la base de données», explique le Dr François

Cornélis. Cette base est consultable sur Internet pour que toute équipe puisse tester ses hypothèses (jusqu'à découvrir les bonnes combinaisons). L'ensemble du processus est donc placé sous l'égide d'une philosophie du partage, aussi bien du matériel génétique que des moyens technologiques et des résultats. C'est à cette démarche de niveau international, qui concerne plus d'un million de personnes en Europe, que la Fondation pour la Recherche Médicale apporte son soutien, en partenariat avec la Société française de rhumatologie, cosignataire de la convention de recherche. De ces résultats dépendront dépistage et diagnostic précoces, clés de voûte d'une prévention et d'une thérapeutique efficaces.

La pose d'une sonde dans l'artère pulmonaire peut-elle se révéler dangereuse ?

RECHERCHE
MÉDICALE
2000 ACTION

Au début de l'année, le professeur Claude Martin, chef du département anesthésie-réanimation de l'hôpital Nord de Marseille, a initié une étude visant à évaluer l'intérêt d'un acte courant : la pose d'une sonde artérielle pulmonaire chez les patients en réanimation qui présentent une infection

généralisée. Introduite par un vaisseau accessible et poussée sur 50 centimètres jusqu'à l'artère pulmonaire, la sonde est reliée à un manomètre de pression et à un électrocardioscope. Des données diagnostiques et de surveillance destinées à adapter le traitement sont ainsi fournies (pression du poumon,

débit du cœur, tonus vasculaire...). Mais, en 1996, Alfred Connors, du Laboratoire d'épidémiologie et de biostatistique de Cleveland (Etats-Unis), concluait aux effets potentiellement négatifs de cette technique. «*Comme tout acte médical invasif, cette technique comporte des risques (hémorragie, infections...).* Il fallait donc évaluer scientifiquement l'efficacité de cet acte qui, en France, représente un coût de 600 francs à 1 500 francs par patient. En outre, pour interpréter convenablement les résultats issus de ce dispositif sophistiqué, il faut avoir suivi une formation pointue», explique le professeur Claude Martin.

Cette nouvelle étude dure dix-huit mois, s'appuie sur 95 centres de réanimation français et prévoit d'inclure 1 400 patients en état de choc septique. Elle est constituée de deux groupes de patients inclus dans l'étude,

La sonde artérielle pulmonaire : 50 000 patients en réanimation concernés chaque année

après accord de la famille, à leur arrivée en réanimation : les patients du premier groupe reçoivent une sonde de l'artère pulmonaire. Les patients du second groupe reçoivent quant à eux une sonde veineuse centrale, moins agressive mais moins informative. Ce type d'étude est la méthode de choix pour montrer l'effet de la sonde de l'artère pulmonaire. «*Selon notre hypothèse, cette technique n'est pas délétère pour le patient et n'a pas d'incidence sur sa survie. C'est ce qu'il nous reste à vérifier*», conclut le professeur Claude Martin. A l'heure de l'amélioration et de la rationalisation des soins, les résultats sont très attendus.

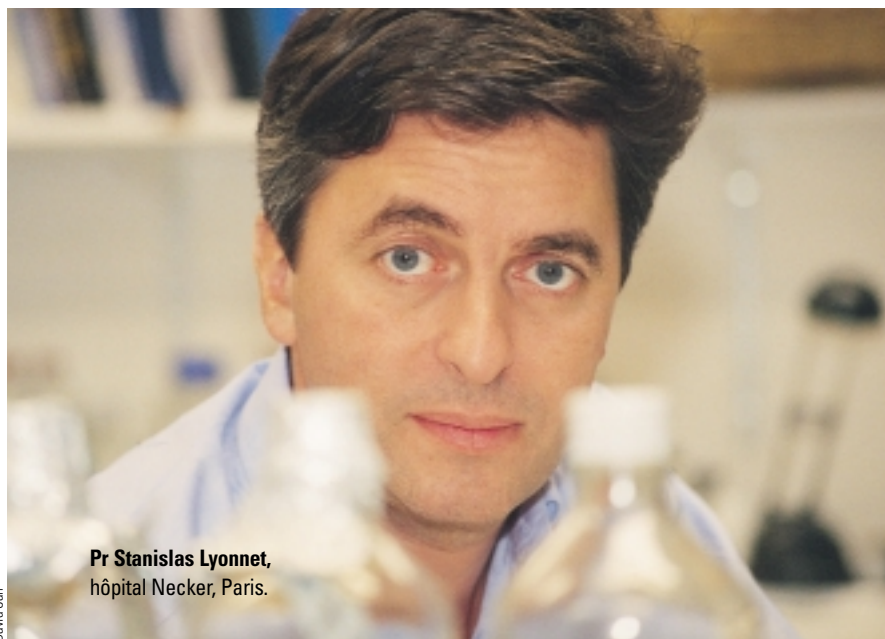


Pr Claude Martin,
hôpital Nord, Marseille.

F. Moura

Comprendre et prévenir les malformations fréquentes d'origine multigénique

ACTION RECHERCHE SANTÉ 2000



Pr Stanislas Lyonnet,
hôpital Necker, Paris.

David Carr

Le projet «Localisation et identification des gènes de prédisposition à des malformations fréquentes d'origine multigénique» du consortium organisé par le Pr Stanislas Lyonnet¹ vise à comprendre les mécanismes de trois des anomalies congénitales les plus fréquentes. Il s'agit des défauts de fermeture du tube neural (une structure embryonnaire à l'origine du système nerveux), des fentes labiopalatines (observées sur la lèvre supérieure et le palais) et des scolioses d'origine inconnue. A ces anomalies s'ajoute la maladie de Hirschsprung, malformation digestive qui a l'avantage d'offrir un modèle déjà abondamment étudié. L'élucidation des bases moléculaires de ces malformations, des facteurs génétiques qui y sont impliqués et du rôle éventuel de l'environnement dans leur expression devrait permettre, à terme, de proposer des stratégies de prévention. Cette recherche est soutenue par la Fondation pour la Recherche Médicale à double titre. En premier

lieu, les malformations congénitales constituent un problème majeur de santé publique, puisqu'elles touchent 2% à 3% des naissances en France et qu'elles représentent l'une des principales causes de mortalité et de morbidité de l'enfant. Ensuite, la méthodologie du travail, qui consiste à organiser la mise en réseau de cinq équipes universitaires françaises², de plusieurs services cliniques³ et d'une unité de génétique épidémiologique⁴, apparaît particulièrement innovante et adaptée à la dimension collaborative que nécessite le projet. D'un point de vue scientifique, le choix porté sur ces trois anomalies pilotes répond à des préoccupations de recherche à la fois fondamentale (leur point commun est leur cadre embryologique) et épidémiologique (chacune est diagnostiquée à un âge différent de la vie : souvent, en période anténatale pour les défauts de fermeture du tube neural, le plus souvent, encore, à la naissance pour la fente labio-palatine, pendant l'enfance ou à l'adolescence pour la scoliose).

D'un point de vue méthodologique, il faut souligner la forte volonté de travail collectif qui est à la base de l'organisation de cette recherche : «La façon dont nous avons conçu notre collaboration nous permet d'augmenter le recrutement de patients, ce qui est fondamental pour obtenir la masse critique indispensable à un projet de cette taille, mais cela nous permet aussi de nous répartir les divers axes d'étude en fonction de nos spécialités respectives et de bénéficier d'un traitement des données partagé», explique le professeur Stanislas Lyonnet. Ce principe à la fois de mise en commun et de répartition sera soutenu par des évaluations annuelles qui devront permettre de décider collégialement du recentrage éventuel des axes de recherche en fonction des résultats obtenus.

- 1 - Unité Inserm U.393, «Handicaps génétiques de l'enfant», hôpital Necker.
2 - Paris : hôpital Necker et hôpital Trousseau ; Lyon : hôpital Edouard-Herriot et Institut des génomutations ; Poitiers : service de génétique du CHU.
3 - Réseau des généticiens cliniciens et de fœtopathologistes français.
4 - L'équipe dirigée par Françoise Clerget, unité Inserm U.155, «Epidémiologie génétique».



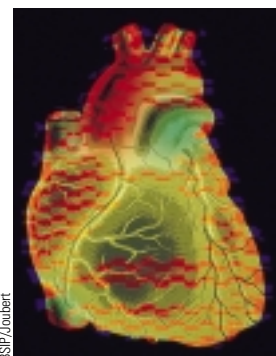
BSIP

L'objectif est de localiser les gènes impliqués dans des malformations comme *Spina bifida*.

La première greffe mondiale de cellules musculaires dans le muscle cardiaque

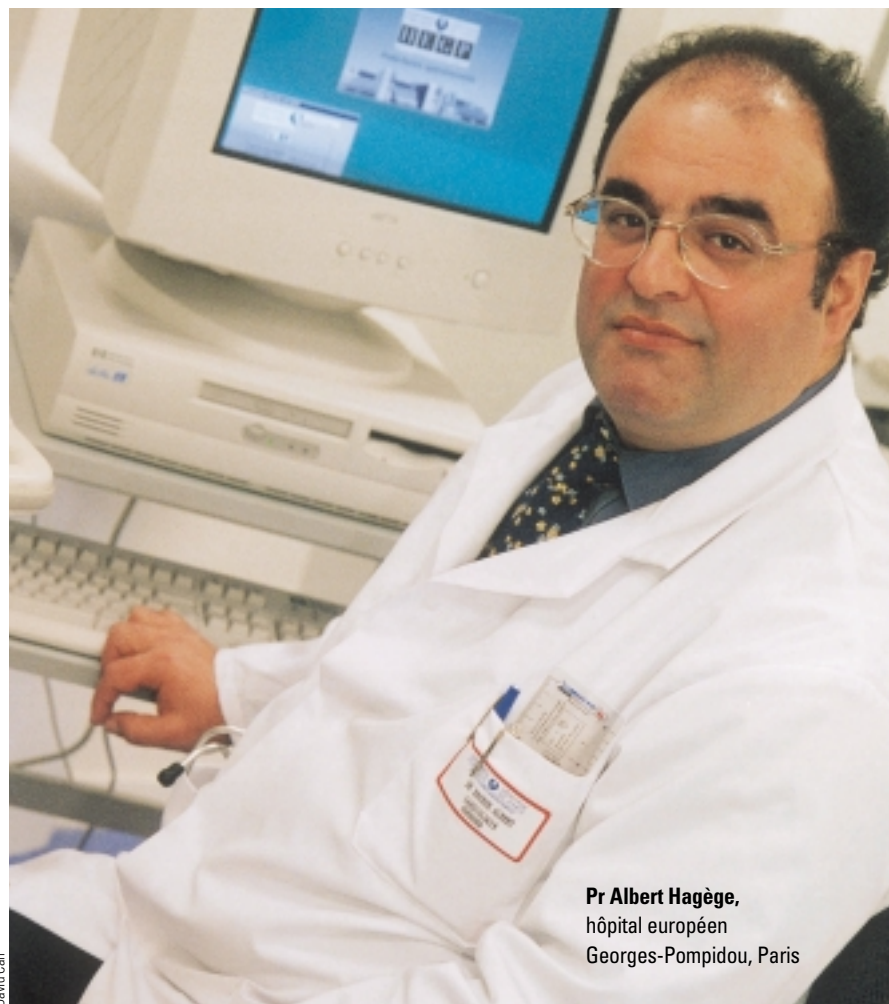
Le 15 juin 2000, une équipe pluridisciplinaire française a réimplanté, pour la première fois au monde, dans la zone nécrosée du cœur d'un homme de 72 ans, des cellules prélevées sur un muscle de sa cuisse. Il souffrait d'insuffisance cardiaque grave après infarctus du myocarde. L'insuffisance cardiaque, le plus souvent consécutive à un infarctus du myocarde, est un problème majeur en pratique cardiologique (environ 120 000 nouveaux cas par an en France). En raison du vieillissement de la population, c'est également un problème majeur de santé publique.

Pour ces raisons, et compte tenu des limites des traitements médicaux et chirurgicaux actuels, l'insuffisance cardiaque justifie la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques. Le principe de la greffe de cellules autologues (prélevées sur le malade lui-même) consiste à coloniser une zone du muscle cardiaque irréversiblement détruite à l'aide de cellules musculaires périphériques (dans ce cas, celles de la cuisse du patient) préalablement cultivées en laboratoire. En l'occurrence, les cellules ont été cultivées à l'hôpital Saint-Louis pendant quinze jours. L'équipe a ainsi obtenu huit cents

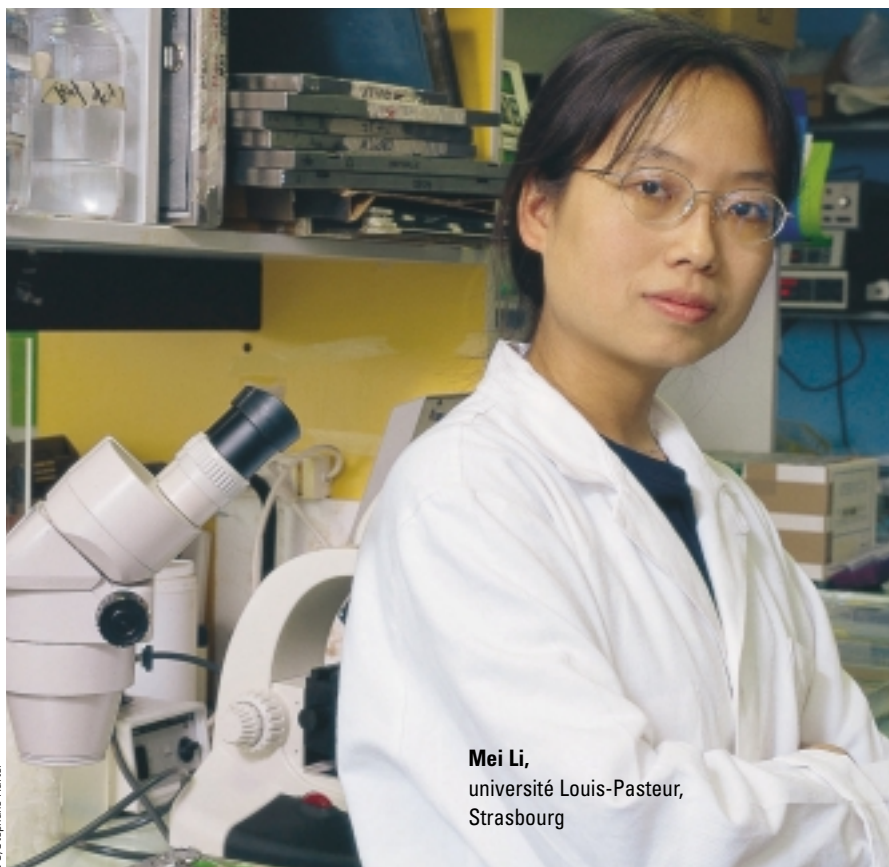


Une nouvelle thérapie pour soigner l'insuffisance cardiaque consécutive à l'infarctus du myocarde.

millions de cellules musculaires qui ont été réinjectées dans la zone non contractile du myocarde lors d'une intervention chirurgicale classique (double pontage coronarien) réalisée par le Pr Philippe Menasché, de l'hôpital Bichat. Quatre mois plus tard, l'essoufflement invalidant a disparu et les signes d'une contraction, initialement absente, sont réapparus dans la zone greffée. Ces résultats suggèrent à la fois la viabilité et la fonctionnalité des cellules musculaires implantées. « Cette technique de greffe autologue, qui ne nécessite aucun traitement antirejet, apparaît d'ores et déjà prometteuse pour les insuffisants cardiaques graves ne pouvant bénéficier d'une transplantation classique », commente le Pr Albert Hagège, cardiologue à l'hôpital européen Georges-Pompidou. Sa mise au point a nécessité de nombreuses expérimentations sur le rat et la brebis : remplacement de cellules nécrosées par des cellules fœtales de cœur, puis par des cellules musculaires. La Fondation pour la Recherche Médicale, qui a soutenu ces études, est particulièrement heureuse, aujourd'hui, de pouvoir annoncer leur issue positive. L'équipe cherche maintenant à confirmer ce résultat en lançant un protocole d'essai clinique de thérapie cellulaire associant l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris et l'Inserm et prévoyant l'inclusion de huit autres patients.



Pr Albert Hagège,
hôpital européen
Georges-Pompidou, Paris



Mei Li,
université Louis-Pasteur,
Strasbourg

Une nouvelle méthode pour caractériser la fonction des gènes chez la souris

Depuis dix ans, la fonction d'un gène donné peut être étudiée en analysant le phénotype (l'expression morphologique des caractéristiques génétiques individuelles) de souris mutantes. Cependant, dans certains cas, on ne peut déterminer le rôle du gène dans un organe donné chez l'adulte, en raison du risque de mort embryonnaire ou de l'effet sur de nombreux organes, entraînés par la mutation. Les recherches conduites par les professeurs Daniel Metzger et Pierre Chambon* ont montré qu'il était maintenant possible d'induire des mutations d'un gène donné dans un tissu précis et de contrôler le moment de leur induction. Cette technique

de mutations ciblées permettra l'étude fonctionnelle dans des tissus spécifiques de gènes impliqués dans l'apparition de diverses maladies. L'équipe strasbourgeoise étudie depuis de nombreuses années la voie de signalisation des rétinoïdes, dérivés actifs de la vitamine A. Ces molécules indispensables à la vie sont utilisées comme médicaments dans le traitement d'affections cutanées et sont à la base de recherches prometteuses pour le traitement de certains cancers. Deux familles de récepteurs sont impliquées dans la transmission du signal des rétinoïdes : les récepteurs nucléaires RAR et RXR (chaque famille de ces récepteurs regroupe trois types : α , β et γ).

Jusqu'à présent, la fonction d'un de ces récepteurs, RXR α , n'avait pu être étudiée dans la peau de l'animal adulte, car les souris RXR α mutantes meurent *in utero*. Les travaux réalisés par Mei Li au sein de l'équipe ont permis de contourner ce problème. Il s'agit d'une nouvelle technique fondée sur les propriétés d'une enzyme, la recombinaise Cre. En contrôlant l'expression et l'activité de cette enzyme, le gène RXR α non muté a été inactivé sélectivement dans la peau de souris adulte. Les anomalies ainsi observées à l'issue de l'inactivation de RXR α ont montré le rôle central de ce gène dans la prolifération et la différenciation des cellules de la peau, ainsi que dans le contrôle du cycle de la croissance du poil. Les recherches s'orientent maintenant vers l'élucidation des mécanismes moléculaires d'action de ce récepteur. Cette technique de mutation d'un gène contrôlée dans l'espace et le temps devrait permettre de caractériser la fonction des nombreux gènes du génome humain et d'étudier leur implication, jusque-là insoupçonnée, dans diverses pathologies. Elle rend également possible l'élaboration, chez la souris, de modèles d'études de maladies humaines. Ces perspectives d'application conduisent la Fondation pour la Recherche Médicale à apporter son soutien à ce type de recherche fondamentale.

* *Unité Inserm U.184 (laboratoire de génétique moléculaire des eucaryotes), laboratoire CNRS UPR 6520, université Louis-Pasteur de Strasbourg, Collège de France.*



Testée sur la souris, cette technique étudie l'implication des gènes dans diverses pathologies.

Maladie rare

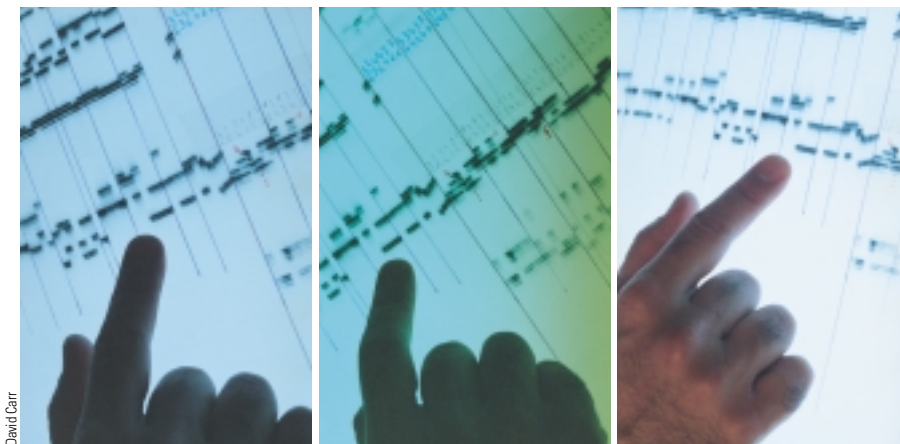
Une seule mutation à l'origine du syndrome du rachis raide

Depuis 1996, Behzad Moghadaszadeh*, conduit une thèse sur une forme de dystrophie musculaire congénitale, le syndrome de la colonne vertébrale raide (ou du rachis raide), qui peut avoir un pronostic fatal. En 1997, la localisation du gène responsable a été la première étape vers l'identification de celui-ci.

La dystrophie musculaire congénitale avec rigidité rachidienne est une affection musculaire rare, pouvant entraîner une rigidité de la colonne vertébrale rendant parfois difficile la déglutition. Vers l'âge de dix ans, les patients développent une scoliose nécessitant parfois une correction chirurgicale. Mais le problème le plus préoccupant est une insuffisance respiratoire progressive qui peut être la cause de morts subites si elle n'est pas diagnostiquée rapidement. Pour prévenir toute sorte de complication, une assistance respiratoire nocturne est requise. La Fondation pour la Recherche Médicale se préoccupe des maladies rares et, dans ce cadre, soutient la recherche sur ce syndrome. Comme toute recherche de ce type, à terme, elle bénéficie à des patients qui, même s'ils sont peu nombreux, ne doivent pas pour autant être laissés pour compte, et, de plus, elle peut permettre d'élucider des mécanismes génétiques susceptibles d'être en jeu dans d'autres pathologies.

Trouver la mutation du gène à l'origine de la maladie

Cette maladie est récessive, c'est-à-dire qu'elle ne s'exprime que lorsque le gène muté est transmis par les deux parents. C'est pourquoi on la rencontre particulièrement dans les familles consanguines. La première étape de la recherche a consisté à localiser le gène à partir d'une famille consanguine de onze enfants, dont trois étaient atteints. *«Pour ce faire, nous avons entrepris une étude systématique du génome humain en analysant chez tous les membres de cette famille 400 marqueurs génétiques issus de la carte génétique établie par le Généthron. Nous avons ainsi recherché des régions à allèles homozygotes, caractéristiques des sujets atteints. En 1997, nous avons ainsi pu localiser le locus de la maladie, c'est-à-dire la portion du chromosome contenant le gène en question. Il s'agissait de la région p35-36 du chromosome 1»*, explique Behzad Moghadaszadeh. D'autres familles aux caractéristiques génétiques similaires à celles du syndrome de la colonne raide ont ensuite été analysées. Dans neuf cas, la maladie a été trouvée liée au locus identifié sur le chromosome 1. Mais ce locus comportait environ 80 gènes qu'il n'était pas possible de tous analyser. La deuxième étape a consisté à repérer parmi les gènes du locus ceux dont la fonction pouvait suggérer leur implication dans une dystrophie musculaire. Comme les biopsies musculaires des patients montraient des anomalies de la matrice extracellulaire (région entourant les fibres musculaires) et que, dans d'autres dystrophies musculaires, des gènes codant les protéines de la matrice extracellulaire ont été mis en



David Carr

A partir de l'identification du gène en cause, diverses stratégies thérapeutiques pourront être envisagées.



Behzad Moghadaszadeh,
hôpital Salpêtrière, Paris

David Carr

cause, les chercheurs se sont intéressés de très près à ce type de gènes. Quatre gènes possédant ces caractéristiques ont été localisés dans la région 1 p35-36 mais les recherches de localisations plus précises ont révélé que, bien que très proches du locus de la maladie, ces gènes étaient en réalité situés en dehors de celui-ci. Il restait 76 autres gènes dans la région d'intérêt, la plupart de fonction inconnue. Il fallait donc réduire la taille du locus pour réduire le nombre de gènes candidats. Ce fut l'objet de la troisième étape.

«*Dans le cadre du projet du séquençage du génome humain, une grande partie de la région p35-36 du chromosome 1 a été séquencée par le centre britannique Sanger. Nous avons utilisé ces données pour identifier de nouveaux marqueurs génétiques*», poursuit alors Behzad Moghadaszadeh. Ces tout nouveaux marqueurs furent analysés pour les dix familles liées au locus. Deux de ces marqueurs présentaient exactement les mêmes allèles – c'est-à-dire les mêmes «versions» de gène – chez

les patients de trois familles turques et de deux familles iraniennes, suggérant un effet fondateur entre ces familles. Cela signifie donc qu'une seule et même mutation héritée d'un ancêtre commun serait à l'origine de la maladie dans ces cinq familles. Cette découverte, très importante, a permis de réduire le locus à une petite région contenant ces deux marqueurs.

Une chaîne de collaborations internationales

La dernière étape visera à découvrir le gène de la maladie parmi les vingt gènes candidats restants dans le nouveau locus. Actuellement, l'étude de ces gènes tend à privilégier ceux exprimés dans le muscle. Mais ce n'est qu'à partir de l'identification et de l'analyse fonctionnelle du gène en cause que l'on pourra envisager un diagnostic précoce et un dépistage des individus à risque puis, selon la fonction de ce gène, diverses stratégies thérapeutiques. «*Ce processus met en jeu une importante chaîne de collabo-*

La découverte du gène de la maladie ne saurait tarder



BSIP/ANMB

Les patients développent une scoliose vers 10 ans.

rations internationales, depuis les renseignements cliniques et les échantillons d'ADN fournis par les équipes britannique, italienne, allemande et turque avec lesquelles nous collaborons étroitement, jusqu'aux services techniques (génotypage, extraction d'ADN) fournis par le Généthon. De plus, la mise à disposition, via Internet, de nombreuses données en génétique, établies par des centres de référence, s'est énormément accentuée, et permet à la recherche en génétique de gagner un temps considérable», conclut Behzad Moghadaszadeh, qui laisse entendre que, dans ces conditions, la découverte du gène ne saurait tarder.

* *Unité Inserm U.523, Institut de myologie, hôpital Salpêtrière «Génétique, physiopathologie et thérapies des affections des muscles squelettiques et cardiaques».* ■

Parce qu'elles prenaient à revers notre individualisme latin, les études épidémiologiques ont mis du temps à s'imposer en France.

Aujourd'hui, alors que la santé publique est au cœur des préoccupations des pouvoirs publics, de l'opinion et des médias, l'épidémiologie est devenue un outil incontournable. Médicament, politique de santé, évaluation : autant de domaines dans lesquels elle apporte un éclairage précieux.

Marie Perle



L'épidémiologie : une discipline reconnue

Entretien avec LE DOCTEUR EVELINE ESCHWEGE, DIRECTEUR DE RECHERCHE À L'INSERM

Tout d'abord, l'épidémiologie n'est pas, contrairement à ce qu'on pense souvent, l'étude des épidémies et des microbes. Selon Daniel Schwartz, le père de la discipline en France, l'épidémiologie est «la discipline qui étudie la dynamique des phénomènes de santé dans les populations, dans le but de mettre en évidence les facteurs qui les déterminent, ainsi que le rôle de ces facteurs, et de mettre en œuvre les mesures de correction appropriées». De cette définition générale, on distingue plusieurs approches : une épidémiologie descriptive, tournée vers l'information, une épidémiologie analytique, dans laquelle on s'attachera à étudier la relation des différents paramètres entre eux, l'épidémiologie étiologique, pour mieux comprendre les causes et les facteurs de risque des maladies, l'épidémiologie pronostique et, enfin, l'épidémiologie évaluative, cherchant à mesurer l'efficacité des médicaments, de traitements ou d'interventions sanitaires. Les épidémiologistes s'appuient sur la méthodologie statistique, en utilisant une très large palette de

méthodes d'échantillonnage et d'analyse plus ou moins puissantes, selon les objectifs poursuivis et la faisabilité. Les essais thérapeutiques, destinés à évaluer l'efficacité de médicaments, étudient ce qui se passe dans un groupe de patients dont certains, désignés par tirage au sort, reçoivent le médicament testé, tandis que les autres se voient administrer soit un traitement de référence, soit un placebo. Dans les essais d'intervention, l'unité statistique retenue n'est pas l'individu, mais la collectivité, par exemple l'école, l'hôpital, le village, le département ou la région, constituant autant de groupes qui seront soumis ou non à l'intervention selon une sélection aléatoire. Enfin, les études observationnelles d'intervention, qui relèvent d'une épidémiologie plus évaluative, travaillent sur la comparaison dans le temps («avant» et «après») et dans l'espace («ici» et «ailleurs») des groupes. Par exemple, on introduira du fluor dans le réseau de distribution d'eau d'une ville mais pas dans celui de la ville voisine et l'on comparera les effets sur les populations.

Mieux évaluer, pour mieux décider

Mais à quoi servent ces études? Pour mieux comprendre leur apport, il suffit de s'arrêter un peu plus longuement sur quelques exemples. Ainsi, en 1998, la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnam) a demandé à l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) d'établir des recommandations sur la prise en charge et le traitement du diabète de type 2, maladie qui touche près de deux millions de Français. La Cnam souhaitait, c'était une grande première, établir, en se référant aux recommandations proposées, un état des lieux complet de la prise en charge et du suivi des diabétiques en France. Le traitement du diabète étant spécifique à cette maladie, on peut, en effet, grâce aux données recueillies pour le remboursement des médicaments et des examens, identifier précisément le nombre et le profil des malades, et les caractéristiques de leur suivi. L'étude a fourni des informations très riches sur la situation française, mettant par exemple en évidence aussi bien l'insuffisance de la surveillance métabolique que de fortes disparités régionales. Dans l'année qui a suivi, les médecins de la Cnam ont rencontré chaque médecin ayant établi une demande de mise en maladie de longue durée pour un patient diabétique de façon à les informer et à discuter avec eux de meilleurs modes de prise en charge. Au total, près de 23 000 visites confraternelles (sur une population d'environ 58 000 médecins généralistes) ont ainsi été effectuées. Et un an après la première étude, un nouvel état des lieux a été dressé, qui a permis de mesurer les progrès accomplis en matière de prescription d'examens et de

fréquentes) est un signal associé à la possible survenue ultérieure d'un décès par accident cardiaque. Bien qu'étant en bonne santé et ne souffrant d'aucune affection cardio-vasculaire connue, 138 agents présentaient, lors de l'épreuve d'effort, des extrasystoles ventriculaires fréquentes. Vingt ans plus tard, 41 % des membres de ce groupe étaient morts, alors que la mortalité n'était que de 27 % au sein du reste de la cohorte. De telles études épidémiologiques sont précieuses pour accroître la surveillance préventive en population générale ou recommander la prescription de médicaments.

Une lente reconnaissance

Depuis la création, en 1958, de la première unité de recherche épidémiologique en France, l'unité Inserm U. 21, et depuis le début de la première grande étude française en 1967, l'enquête prospective parisienne portant sur 7 000 policiers, l'épidémiologie a fait du chemin. Très bien perçue dans les pays anglo-saxons, elle a mis plus longtemps à s'imposer en France, où l'approche collective de la santé publique était d'ailleurs peu prise en compte. Aujourd'hui, l'épidémiologie est bien vivante et bien présente dans le cursus universitaire, et elle est de plus en plus reconnue et utilisée. Dans le domaine du médicament, où se pratique une épidémiologie très analytique, elle est devenue un enjeu majeur, tout



David Carr

Médecin, chercheur et enseignante, **Eveline Eschwege**, conjugue depuis toujours un double intérêt pour la diabétologie et l'épidémiologie. Directeur de l'unité de recherche 21 de l'Inserm de 1986 à 1998, elle a représenté à plusieurs reprises cette institution au sein de différentes commissions et instances travaillant sur les questions de santé publique. Elle a aussi codirigé pendant dix ans, au sein de l'Organisation mondiale de la santé, le centre collaborateur français sur l'épidémiologie du diabète. Eveline Eschwege est également membre du Conseil scientifique de la Fondation pour la Recherche Médicale.

L'épidémiologie propose une approche collective de la santé publique.

suivi au bénéfice des diabétiques eux-mêmes. Et on connaît le rôle fondamental du suivi dans l'évolution du diabète (voir *Recherche & Santé* n° 84).

Autre exemple, celui d'une étude réalisée sous la direction de Pierre Ducimetière, directeur de l'unité Inserm U. 258, par Xavier Jouven, de l'hôpital Georges-Pompidou et chercheur dans cette même unité (cf. *Echos scientifiques* p. 4). La surveillance médicale régulière de cohortes, pendant plusieurs décennies, permet souvent d'identifier des facteurs de risque. Ainsi, l'étude menée sur plus de 7 000 policiers de la Ville de Paris a permis de mettre en évidence un nouveau facteur majeur de risque de décès par accident cardiaque, jusqu'alors méconnu : l'apparition, au cours d'une épreuve d'effort, de contractions cardiaques anormales (des extrasystoles ventriculaires

comme en pharmacovigilance, où l'on s'attache à étudier les effets indésirables de tel ou tel médicament, et qui constitue sans doute l'un des domaines où l'épidémiologie est la plus délicate. Mais si, tel monsieur Jourdain, chacun d'entre nous fait, un jour ou l'autre, «de l'épidémiologie sans le savoir», il est utile de rappeler qu'il n'y a pas de bonne épidémiologie sans rigueur et sans prudence. Deux caractéristiques dont les pouvoirs publics, à la recherche de réponses tranchées, s'irritent souvent, mais qui garantissent la qualité scientifique de nos travaux.

LA FONDATION À L'ÉCOUTE



Vous faire partager l'enthousiasme et l'énergie déployée par les bénévoles des Comités régionaux pour réunir les donateurs et les chercheurs autour et en faveur de la FRM. Être présents dans les moments d'émotion, d'espoir et de réussite, être ensemble pour mieux encourager la recherche et mieux se connaître. Tel est l'objectif de la rubrique «la Fondation à l'écoute», qui, chaque trimestre, nous réunit autour de quelques temps forts. Rejoignez-nous...

Imagination et éthique à la 9^e Cité de la réussite

Les 22 et 23 octobre dernier s'est tenue à Paris, la 9^e Cité de la réussite. A cette occasion, l'imagination était à l'honneur. A la croisée de toutes les disciplines, ce thème fédérateur a rassemblé de nombreuses personnalités de la vie scientifique, politique et intellectuelle.

Pendant deux jours, près de 200 intervenants ont exprimé leurs opinions sur ce vaste sujet. Curiosité, inquiétude, intérêt, besoin d'information réel, les raisons étaient nombreuses pour venir assister aux 58 débats qui ont apporté un nouvel éclairage sur les évolutions de notre société. La Fondation pour la Recherche Médicale se devait de participer à une telle manifestation. En effet, indispensable pour faire avancer la recherche et améliorer l'espérance de vie, l'imagination engendre aussi de nombreuses questions. Nous avons participé à cette réflexion collective de la Cité de la réussite, en proposant des réponses constructives. Dans cette perspective, la Fondation a organisé cinq débats transversaux dont «Les temps forts de l'imagination dans l'histoire des hommes», afin d'aborder le thème

dans toute son ampleur. Ainsi, à travers ces exposés, la Fondation pour la Recherche Médicale a cherché à sensibiliser le public sur la nécessité de ne jamais dissocier l'éthique de tout progrès scientifique. Certes, l'imagination ouvre de nouvelles perspectives dans l'univers du génome humain. Cependant, quand l'avenir de l'homme est soumis à un enjeu si important, la recherche ne peut laisser entièrement libre cours à son imagination... La Fondation pour la Recherche Médicale tient à remercier chaleureusement les organisateurs de la Cité 2000 pour leur générosité : 10% des droits d'entrée à cette manifestation sont reversés à la Fondation pour soutenir la recherche scientifique française. Agir avec son imagination mais aussi avec son cœur, un exemple à suivre !



DR

«Vivre plus longtemps : un défi pour une nouvelle société»

avec Françoise Forette, professeur de médecine, Alain Carpentier, professeur à l'université de Paris VI, et Edgar Morin, sociologue, philosophe.



DR

«Les nouveaux territoires de l'éthique» avec Didier Sicard, Président du Comité consultatif national d'éthique, Bernard Reynis, Président de la Chambre des notaires interdépartementale de Paris, et Pierre Joly, Président de la Fondation pour la Recherche Médicale.



DR

«Moteur de l'imagination, siège du rationnel, puis-je comprendre mon cerveau?» avec Jean Bernard, membre de l'Académie française, et Jean-Didier Vincent, professeur de neurobiologie au CNRS.



DR

«Découvertes et inventions : le XX^e siècle a-t-il tenu ses promesses?» avec Françoise Barré-Sinoussi, directeur de recherche à l'Institut Pasteur, Alain Fischer, Président du Conseil scientifique de la Fondation pour la Recherche Médicale, Jean-Marc Lévy-Leblond, physicien, professeur à l'université de Nice, Pierre Tambourin, Directeur Général de Génopôle, et le professeur Maurice Tubiana.

Genèse d'un Comité régional

Au commencement était... une grande motivation pour la cause de la recherche médicale d'une femme ou d'un homme porté par son altruisme. Et puis apparut sa capacité à rassembler autour d'elle, ou de lui, une petite d'équipe d'amis partageant le même idéal, indispensable à la fois pour se comprendre facilement, pour pouvoir s'appuyer avec confiance sur eux et pour «tenir la distance». Pour des raisons d'efficacité, à cette équipe initiale ont été progressivement intégrés, s'ils n'y étaient déjà, des scientifiques du domaine médical, un notaire et un représentant de la presse locale. Après son officialisation par le Conseil d'administration de la Fondation pour la Recherche Médicale, le Comité régional était né. Sa mission de représentant local de la Fondation pouvait commencer. Sur les derniers mois, la Fondation est heureuse de vous annoncer que ce cursus se déroule dans trois régions, les Alpes, le Var et la Champagne-Ardenne, sous les responsabilités respectives de M. Maurice Masquelez, de M. Charles Paolini et de M. Francis Walbaum, portant ainsi à seize le nombre de représentations dont dispose la Fondation pour rayonner et renforcer sa mission. Mais l'histoire ne s'arrête pas là, et d'autres perspectives existent en Auvergne et en Midi-Pyrénées.

Si vous êtes intéressé(e) par une telle démarche ou par un rapprochement avec un comité déjà constitué, n'hésitez pas à nous contacter : Fondation pour la Recherche Médicale – Comités régionaux (responsable J.-F. Pétélaud). Tél. : 01 44 39 75 76, Fax : 01 44 39 75 99, e-mail : jean-francoispetelaud@frm.org

La «Mont-Saint-Michel» Une course cycliste pour la Fondation

L'idée d'associer le monde du sport et celui de la recherche médicale n'est pas neuve. Mais, à chaque fois, quel beau symbole ! L'effort de ceux qui sont en pleine possession de leurs moyens pour que ceux qui n'ont pas cette chance puissent, peut-être un jour, faire de même grâce aux progrès de la recherche médicale. C'est dans cet esprit que s'est déroulée, le 7 octobre 2000,

une belle course cycliste au bénéfice de la Fondation pour la Recherche Médicale, autour du Mont-Saint-Michel, organisée par le Vélo Club de Saint-Hilaire-du-Harcouët, avec plus d'une centaine de participants de tous âges. L'événement est d'autant plus méritoire que, prévu initialement le 9 septembre, il avait dû être reporté pour cause de barrages routiers ! Cette initiative, par la qualité de son organisation, est appelée à devenir «une classique», et le prochain rendez-vous

est déjà fixé au 8 septembre 2001, toujours au bénéfice de la Fondation.

Et si d'autres clubs tout aussi sympathiques avaient la même idée, qu'ils n'hésitent pas à contacter la Fondation.

Des participants de tous âges ont couru autour du Mont-Saint-Michel.



Prix BNP Paribas Un partenariat national en région



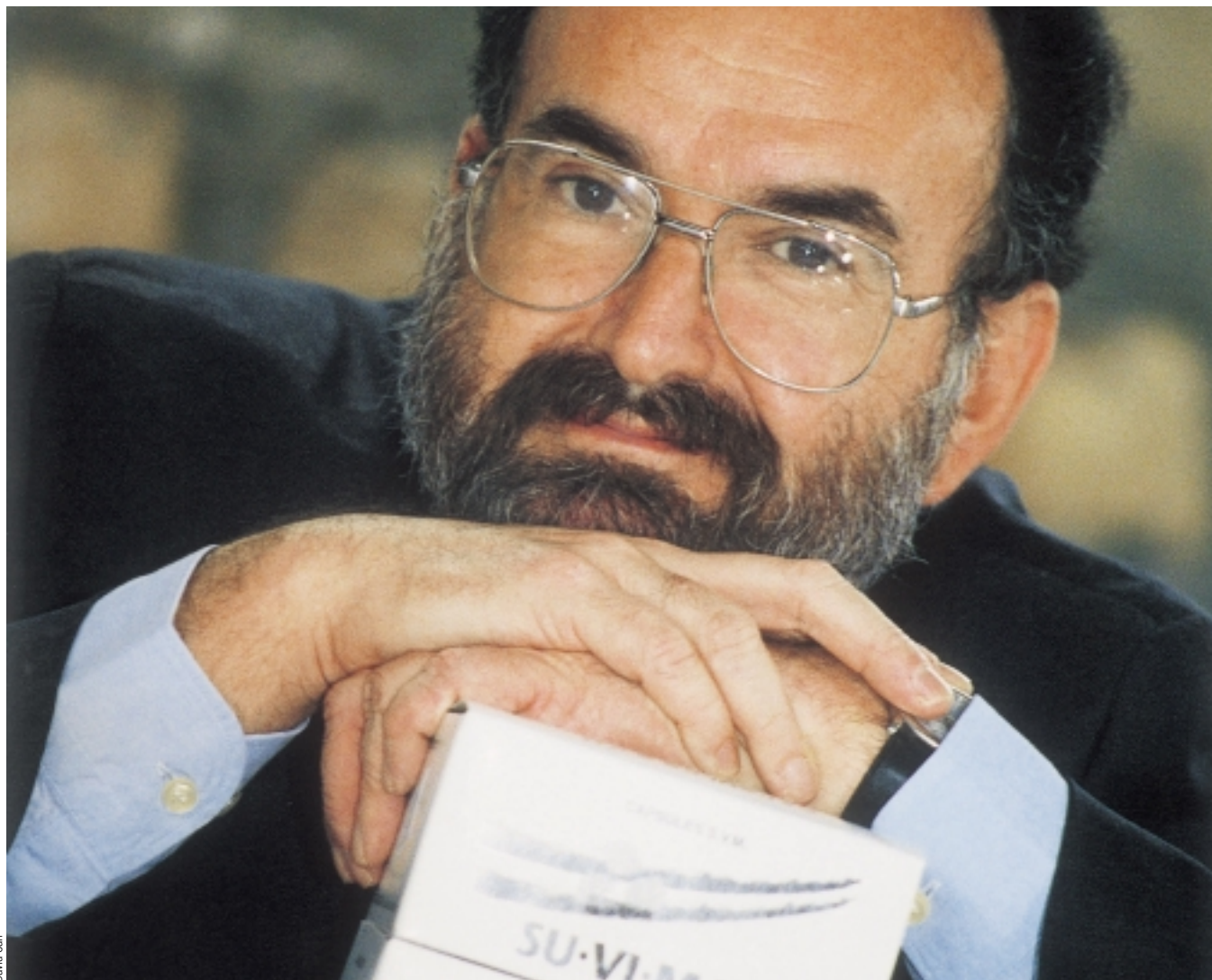
M. Bruno Bucheton (à droite) fait partie de la dizaine de chercheurs en France qui ont bénéficié de la générosité de BNP Paribas.

Partenaire de la Fondation pour la Recherche Médicale depuis plus d'une décennie, BNP Paribas a remis, le 28 septembre dernier, à un jeune chercheur de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, l'une de ses aides annuelles. Sélectionné parmi plusieurs centaines de candidats par le Conseil scientifique de la Fondation sur la qualité de ses projets de recherche, M. Bruno Bucheton fait partie de la petite dizaine d'élus de différentes régions de France qui bénéficie chaque année de la générosité de BNP Paribas. Dans le cadre prestigieux du musée des Beaux-Arts de Marseille, cette manifestation a permis aux participants de mieux connaître les travaux du bénéficiaire et d'apprécier une prestation pianistique de très grande valeur d'une artiste également récompensée par le mécénat BNP Paribas, dans le domaine musical.

Rencontres

Mieux comprendre les liens entre santé et alimentation

Entretien avec le docteur **Serge Hercberg**, directeur de l'Institut scientifique et technique de la nutrition et de l'alimentation (Insta)



David Carr

«French doctor» idéaliste dans le tiers-monde des années 70 et aujourd'hui bouillonnant coordinateur de la plus vaste étude d'épidémiologie nutritionnelle jamais entreprise en France, Serge Hercberg défend avec enthousiasme la cause de la prévention par la nutrition.

Comment vous êtes-vous découvert cet intérêt soudain pour la nutrition ?

Docteur Serge Hercberg : A la fin de mes études médicales, au milieu des années 70, je me suis tourné vers l'humanitaire en partant comme médecin de terrain dans le tiers-monde. Cette expérience m'a donné une bonne perception de ce qu'était la santé publique. A mon retour, j'ai suivi diverses formations sur la nutrition. Un jour – nous étions en 1978 –, j'ai assisté à un cours de nutrition du professeur Henri Dupin, nutritionniste en santé publique qui enseignait au Conservatoire national des arts et métiers (Cnam) et qui avait beaucoup vécu et travaillé en Afrique. Cette rencontre a été une révélation. Tout à coup, tout ce que j'avais vu et vécu prenait un sens, s'inscrivait dans une approche cohérente et globale, celle de la nutrition en santé publique. Je suis allé voir le professeur Dupin à la fin du cours et je lui ai demandé un entretien. Quelques jours après, je lui ai rendu visite au Cnam et il m'a dit : «*Restez ici, venez travailler avec nous, en sachant que vous avez une chance sur mille pour que tout cela aboutisse...*»

A l'époque, la nutrition n'était donc pas encore reconnue dans le milieu médical ?

S. H. : Il n'y avait ni structures ni moyens. Il y a vingt ans, en France, quand vous disiez que vous travailliez sur les vitamines et les minéraux, cela faisait sourire ! J'ai donc eu beaucoup de chance, car le professeur Dupin m'a vraiment soutenu et accompagné, non seulement en me poussant à parfaire ma formation académique, mais aussi en me transmettant, à la façon d'un maître «à l'ancienne», son savoir et sa vision. Petit à petit, nous avons pu constituer une équipe au sein du Cnam. Puis je suis entré à l'Inserm, l'équipe s'est étoffée, et la reconnaissance officielle est venue peu à peu.

Depuis 1994, vous coordonnez une vaste étude épidémiologique sur les relations entre alimentation et santé, baptisée SU.VI.MAX*. Là encore, il a fallu convaincre...

S. H. : Il était sans doute naïf, de la part d'une équipe un peu «hors institution» comme la nôtre, de proposer une étude d'une telle ampleur ! Mais aujourd'hui, SU.VI.MAX est devenue un formidable outil scientifique, une véritable banque de données sur l'alimentation et la santé. Ce programme, qui est dans sa septième année, a en effet pour objectif d'étudier les relations entre

alimentation et santé, et de tester en particulier l'efficacité d'un apport adéquat de vitamines et de minéraux sur la prévention des grandes maladies (cancers, maladies cardio-vasculaires, infections, cataractes...). Nos 14 000 volontaires ont donc accepté d'absorber, pendant huit ans, chaque matin, soit une capsule contenant des vitamines et des minéraux, soit un placebo, et de se prêter à un suivi de leur alimentation et de leur santé. Cette étude se déroule en double aveugle, c'est-à-dire que ni les volontaires ni les médecins ne savent qui prend quoi, de manière à ne pas influencer les comportements et à ne pas biaiser les résultats. Ce caractère «aveugle» sera levé à la fin de l'étude.

Cette étude est marquée par une coopération très étroite entre volontaires et chercheurs...

S. H. : Effectivement, nous avons souhaité que les volontaires soient véritablement acteurs de la recherche et non pas simplement objets de celle-ci. Il y a donc une vraie vie collective des «suvimaxiens», avec des réunions régulières, un journal interne, des films. Pour nous, chercheurs, qui sommes habitués à travailler parfois de manière solitaire, derrière nos écrans informatiques, c'est à la fois très enrichissant et très convivial.

Il y a trente ans, vous avez commencé à travailler sur la nutrition dans le tiers-monde. Aujourd'hui, ce sont les pays occidentaux qui sont obsédés par les questions alimentaires. Comment analysez-vous ce phénomène ?

S. H. : La conception des relations entre alimentation et santé a changé. Pendant longtemps, on a parlé de nutrition uniquement à propos des grandes maladies de carence comme le béri-béri ou le scorbut. Cette image est encore très présente dans le tiers-monde. Mais elle s'est estompée après la guerre dans nos pays développés d'Europe et l'on a cru que les problèmes nutritionnels ne se posaient plus. Et puis, au début des années 70, on a pris conscience que les apports alimentaires constituaient des facteurs de risque ou de protection face aux grands enjeux de santé publique que sont les cancers, les maladies cardio-vasculaires ou encore l'ostéoporose. Aujourd'hui, la nutrition est considérée comme un facteur essentiel de prévention de ces maladies. Ainsi, la France, lors de sa présidence de l'Union européenne, a choisi la nutrition parmi les thèmes marquants de son mandat.

** Supplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants.*



Une vie pour la recherche

1975 A la fin de ses études de médecine, Serge Hercberg s'oriente vers l'humanitaire.
1986 Il rejoint l'équipe de recherche du professeur Henri Dupin, au Cnam, puis entre à l'Inserm.
1994 Il est nommé directeur de l'Insta. L'étude SU.VI.MAX, dont il assure la coordination nationale, démarre avec 14 000 volontaires.
1998-1999 Nommé par la direction générale de la Santé coordinateur du groupe d'experts chargé du rapport «Des objectifs pour une politique nutritionnelle de la France», il est également membre du groupe d'experts du Haut Comité public (HCSP), chargé d'évaluer l'impact sur la santé des évolutions des habitudes nutritionnelles.

Exposition

«Sucres... en corps» Première à Strasbourg

«Sucres... en corps» est la deuxième exposition du cycle «La recherche en direct», un projet national à l'initiative de la Fondation pour la Recherche Médicale et du Palais de la découverte. Retour sur l'inauguration d'une exposition très innovante.

Devant plus de 300 invités, cette inauguration était pour Pierre Joly, président de la Fondation pour la Recherche Médicale, l'occasion de rappeler l'une des missions essentielles de la Fondation : rapprocher les chercheurs du grand public. Au-delà de la revue *Recherche & Santé*, du site Internet¹ et des tribunes presse, la Fondation s'est investie dans la réalisation d'expositions itinérantes expliquant «la recherche en direct». «*Cette mission est d'autant plus importante quand il s'agit d'informer les plus jeunes*», ajoutait Pierre Joly. L'exposition sera, en effet, particulièrement appréciée des collégiens, des lycéens et de leurs enseignants, mais elle s'adresse aussi à un large public curieux des mystères du corps humain et soucieux de bien gérer sa santé.

Un parcours ludique et interactif

L'exposition invite ses visiteurs à découvrir l'utilisation des glucides dans le corps humain grâce à un parcours ludique et interactif dans un paysage hors du commun. Très originale, «*cette exposition rompt avec l'image stéréotypée traditionnelle de panneaux scientifiques, peu attrayants pour le public*», explique Marie-Christine Rebourcet, chef de projet de l'exposition et responsable de l'information scientifique à la Fondation pour la recherche Médicale. L'ensemble des messages à contenu scientifique et médical est véhiculé par



Glucides et alimentation : le visiteur saura tout après être passé à table.

des dessins animés, des animations multimédias, des objets à manipuler... C'était un réel défi que les coproducteurs de l'exposition (la Fondation pour la Recherche Médicale, le Palais de la découverte, la Nef des sciences² et le Pavillon des sciences³) ont relevé. Jean Louy, président du comité régional Alsace de la Fondation, qui s'est aussi investi dans la préparation de cet événement, insista sur le rôle important qu'une telle exposition peut jouer. «*Plus qu'un simple média d'information, cette exposition constitue un outil privilégié pour sensibiliser les plus jeunes à des maladies en forte augmentation dans nos régions comme l'obésité ou le diabète.*» Rappelant le principe qui anime la Fondation pour la Recherche Médicale dans son combat contre les maladies, «découvrir pour guérir», Jean Louy proposait avec enthousiasme d'y ajouter «informer pour prévenir».

1. www.frm.org

2. Centre de culture scientifique et technique (CCSTI) de Mulhouse.

3. CCSTI de Montbéliard.

Un public venu nombreux pour assister à l'inauguration de «Sucres... en corps».

A découvrir jusqu'au 22 avril 2001 au Musée zoologique de Strasbourg.

Renseignements et réservations :

29, boulevard de la Victoire
67000 Strasbourg
Tél. : 0388358535
Fax : 0388242491
Vous souhaitez accueillir l'exposition, contactez :
Christine Welty
La Nef des sciences de Mulhouse
Tél. : 0389327633
Fax : 0389327637
Retrouvez «Sucres... en corps» sur le web :
www.exposition-sucres.com

Le bonheur malgré tout

Résolument optimiste malgré les épreuves, Hélène H. a légué ses biens à la Fondation pour la Recherche Médicale. Un geste fort qui témoigne de sa foi en la vie...

Née deux ans avant la Grande Guerre, dans l'Oise, Hélène H. a connu des moments difficiles dès sa plus tendre enfance. L'éloignement de son père parti au combat, la pénurie mais aussi la peur ont marqué ses premières années. Cependant, en adoptant rapidement une attitude volontaire – à l'instar de sa mère –, elle apprend dès le plus jeune âge à faire face. Faire face à la souffrance, faire face aux petits comme aux plus grands malheurs de l'existence.

Dans son village natal, elle se lie d'amitié avec Louis, séduite par sa générosité. Ils célèbrent leur union en 1932. Elle n'a alors que 20 ans. Un an plus tard, le jeune couple est comblé par la naissance d'un petit garçon et pense désormais jouir d'un bonheur éternel. Plus de vingt ans passent, sans accroc, sans qu'aucune épreuve n'altère ce lien familial malgré la Seconde Guerre avec ses privations et ses souffrances.

En 1953, tout bascule quand Louis succombe à une crise cardiaque. Hélène a 41 ans, son fils vient de terminer ses études. Ce malheur les unit encore davantage. Loin de s'apitoyer sur leur sort, ils surmontent ensemble cette période difficile d'après-guerre. Hélène s'investit énormément dans son travail pour parer aux problèmes d'argent, déterminée à ne rien laisser paraître de ses difficultés.

Son courage est récompensé quand son fils lui apprend qu'il va se marier. Le fait de voir la famille s'agrandir et, surtout, la perspective d'avoir des petits-enfants la comblent de joie. Mais le malheur s'abat à nouveau. Son unique fils, victime d'un accident de la route, décède des suites de ses blessures peu de temps avant son mariage. Comment réussir à surmonter cette seconde épreuve ? Comment trouver le courage de vivre lorsque les personnes auxquelles on tient le plus ont disparu ?

Une fois encore, sa volonté triomphera. Malgré son profond chagrin, elle parvient à retrouver



Roger-Viollet

une certaine sérénité. Entourée de ses amis, elle s'efforce de garder en mémoire uniquement les bons moments. Jusqu'à la fin de ses jours, Hélène fera preuve d'un optimisme exemplaire et rien ne pourra ternir sa joie de vivre... Parce qu'elle garde une foi inébranlable en l'avenir, parce qu'elle refuse que le malheur s'abatte aussi sur les autres, elle décide de soutenir la recherche en fidèle donatrice de la Fondation pour la Recherche Médicale. Pour prolonger encore cette vie tournée vers les autres, à 83 ans, elle décide de rédiger son testament, lui léguant tous ses biens pour soutenir la recherche. Un grand merci à Hélène pour son altruisme.

En 1932, Hélène H. épouse Louis, son ami d'enfance, dans son village natal. Malgré les malheurs que la vie lui réserve, elle garde espoir et soutient la recherche médicale.



Luc Benvenuto

QUESTIONS RÉPONSES

Le Pr Philippe Chanson, du service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction au CHU Bicêtre, donne une information, mais en aucun cas un diagnostic, un pronostic ou un conseil d'ordre thérapeutique. Seul le médecin traitant est habilité à le faire, et c'est lui que vous devez consulter.

On vient de diagnostiquer chez ma fille de 23 ans une sclérose en plaques. Pourriez-vous me donner des éléments sur cette maladie? M. J. 87100 (Haute-Vienne)

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune, survenant chez des personnes génétiquement prédisposées. Les patients à risque pour cette maladie développent ainsi une réaction auto-immune : ils produisent des anticorps qui, au lieu de se diriger contre une structure étrangère à l'organisme, se retournent contre ses propres structures, en l'occurrence vers certaines structures du tissu nerveux, en particulier la myéline. En effet, la sclérose en plaques est caractérisée par l'existence de zones dépourvues de myéline dans le tissu nerveux. Ces zones démyélinisées qui s'accompagnent d'une destruction des neurones

sont disséminées au niveau du tissu nerveux, touchant plus particulièrement les nerfs optiques, la substance blanche du système périventriculaire, le tronc cérébral et la moelle épinière, le cervelet...

Si on commence à mieux comprendre les mécanismes de la maladie auto-immune, les facteurs déclenchant la démyélinisation, ainsi que les poussées, restent encore mal définis. L'imagerie par résonance magnétique aide au diagnostic.

Le traitement de la sclérose en plaques est difficile, la maladie ayant tendance à évoluer par poussées. Ainsi, cela explique que, lorsqu'on évalue l'effet d'un traitement, il est toujours difficile de savoir s'il s'agit de l'effet du médicament lui-même ou bien de l'évolution spontanée de la maladie.

Les médicaments employés de longue date sont les corticoïdes, qui semblent hâter la survenue des rémissions.

On utilise maintenant depuis plusieurs années l'interféron bêta-1b, qui diminue le taux de rechute et le développement de nouvelles lésions.

Les immunoglobulines ont aussi été proposées afin de réduire le taux de récurrences. D'autres médicaments sont actuellement en expérimentation. Les

travaux de recherche dans le domaine de la sclérose en plaques vont probablement porter sur la mise au point de traitements immunomodulateurs utilisant des nouveaux types de médicaments comme les anticytokines ou des médicaments capables de favoriser la prolifération de cellules ayant une activité anti-inflammatoire.

Des traitements tendant à bloquer ou à réparer la démyélinisation et à favoriser la remyélinisation sont en cours.

La transplantation de cellules souches dans des zones particulières est aussi en cours chez l'animal. Il s'agit, pour l'instant, de thérapies qui doivent d'abord être essayées chez l'animal avant de pouvoir être proposées chez l'homme.

Par ailleurs, on commence à connaître dans le génome des zones qui, lorsqu'elles sont pathologiques, semblent être associées à un risque accru de sclérose en plaques, mais l'on ne connaît pas réellement le gène responsable de cette maladie. Il est d'ailleurs probable que plusieurs gènes soient impliqués.

La progression de la connaissance dans ce domaine est indispensable pour mieux comprendre la maladie et, à terme, mieux la traiter.



BSIP/Laurent H. American

La sclérose en plaques, parce qu'elle atteint le tissu nerveux, nécessite un travail de rééducation long et difficile.

Dans le cadre des maladies de la peau, pouvez-vous nous parler un peu du psoriasis ?

A. F. 59600 (Nord)

Le psoriasis est une maladie dermatologique caractérisée par une prolifération de l'épiderme, survenant de façon chronique, débutant souvent chez l'adulte jeune, pouvant être localisée à quelques régions cutanées ou devenant généralisée, et ce, de façon permanente ou intermittente.

Les lésions cutanées correspondent à des plaques et à des papules rouges (érythémateuses) qui sont recouvertes de squames épaisses (la peau «pèle»). Ces squames sont souvent d'aspect un peu argenté, se détachent facilement et tendent à s'accumuler sur les vêtements. Généralement, les lésions de psoriasis sont retrouvées de façon symétrique au niveau du coude et du genou. Il peut également

exister des lésions au niveau du tronc et du cuir chevelu ainsi que du pli interfessier. Et parfois on peut observer une atteinte des ongles. Ce psoriasis peut prendre des aspects inhabituels avec de nombreuses petites lésions de la taille d'une papule légèrement squameuse ou bien sous forme pustuleuse ou encore

très rouge. Enfin, dans 10% à 15% des cas, le psoriasis peut s'accompagner d'un rhumatisme psoriasique marqué par une arthrite. On ne connaît pas encore le mécanisme exact aboutissant au psoriasis. Il semble cependant s'agir d'une maladie survenant chez des patients génétiquement prédisposés. Ainsi,

on note très fréquemment la présence d'antécédents dans la même famille. Le traitement vise à diminuer la prolifération épidermique et l'inflammation du derme associée. Le traitement n'est pas réellement curatif, mais il est surtout destiné à réduire l'importance et les conséquences du psoriasis. On prescrit des pommades à base de corticoïdes, des goudrons ou des traitements utilisant la lumière ultraviolette. Enfin, une forme particulière de vitamine A peut aussi être proposée dans certains cas. Dans les formes généralisées, il est possible de faire appel à d'autres types de médicaments qui, en raison de leurs effets secondaires, doivent être réservés aux formes sévères et étendues (voir *Recherche & Santé* n° 83).



CNRP/Triller - Berretti

Le psoriasis est une maladie dermatologique pouvant être localisée à quelques régions cutanées, de façon permanente ou intermittente.

Quelle est la différence entre une maladie génétique et une maladie héréditaire ?

I. F. Paris

Une maladie génétique est une maladie touchant le génome, c'est-à-dire le code génétique qui régit les fonctions de toutes nos cellules. Ces maladies génétiques sont généralement liées à une mutation d'un gène, autrement dit à une anomalie de l'ADN, qui va se traduire par la synthèse d'une protéine anormale (dans sa fonction ou dans sa structure). Cette protéine anormale, en fonction de son rôle dans différents tissus de l'organisme, en fonction

de son importance, va avoir des conséquences très variables d'une maladie génétique à l'autre. Cette anomalie génétique peut être présente dès le stade des premières cellules de l'organisme, c'est-à-dire au niveau des cellules germinales. Les toutes premières cellules d'un organisme sont les gamètes parentaux (gamète mâle = spermatozoïde, gamète femelle = ovocyte). La fusion des deux gamètes va aboutir à la constitution du matériel chromosomique à partir duquel se constitue l'ensemble du matériel

chromosomique de toutes les cellules. Ainsi, quand une atteinte génétique est dite germinale, elle sera transmise à toutes les cellules de l'organisme, et cette maladie sera donc présente dès le début de la vie fœtale et bien évidemment dès la naissance. Lorsque les maladies génétiques touchent les cellules germinales, elles peuvent donc être transmises des parents aux enfants et constituent ainsi des maladies héréditaires. Cependant, certaines maladies génétiques peuvent ne toucher qu'un organe.

Certaines formes de cancers, par exemple, sont des maladies génétiques parce qu'au niveau du génome d'une cellule, dans un organe particulier, à la suite d'une agression (par des virus, des rayons ou d'une autre origine souvent inconnue), survient une mutation d'un gène qui va être reproduite au niveau de l'organe et aboutir à un cancer. Dans ces cas, la maladie génétique est somatique. Elle a été acquise, elle n'est pas transmissible et n'aboutit donc pas à une maladie héréditaire.

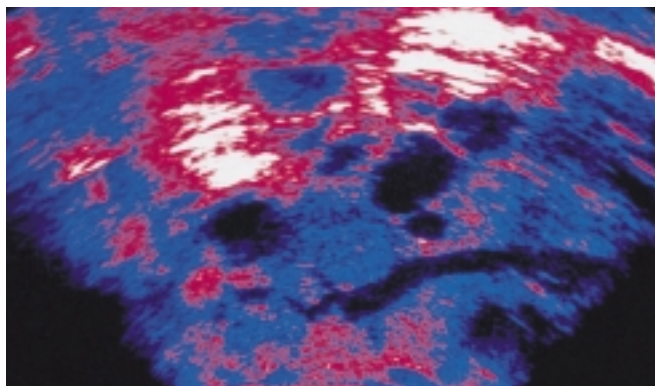
Une polykystose rénale a été diagnostiquée chez mon mari il y a neuf ans. Pouvez-vous nous donner des éclaircissements sur cette maladie et son traitement ? J. B. 23210 (Creuse)

La polykystose rénale est une maladie assez fréquente, héréditaire, à transmission dominante. Plusieurs gènes responsables de la maladie ont été mis en évidence. Le gène responsable de la forme la plus fréquente, PKD1, est porté par le chromosome 16; le gène PKD2 est situé sur le chromosome 4 et, dans d'autres familles, on suspecte la présence d'un troisième locus. On ne sait pas réellement quel est le mécanisme initial aboutissant à la production de ces kystes qui commencent dans le rein comme un diverticule tubulaire avec une prolifération de certaines cellules. Lorsqu'ils deviennent nombreux et empêchent le fonctionnement du rein, il peut survenir une insuffisance rénale. Généralement, on découvre la maladie à l'occasion d'un dépistage systématique parce qu'un membre de la famille est porteur

de cette maladie ou parce qu'il survient des symptômes. Ceux-ci sont marqués par une augmentation de la taille du rein qui peut, parfois, s'accompagner de douleurs ou de sang dans les urines (hématurie). D'autres symptômes peuvent s'associer aux manifestations rénales : en particulier, l'existence fréquente de kystes au niveau du foie, du pancréas ou dans le colon, des problèmes cardio-vasculaires (parfois au niveau des valves cardiaques ou sur certains vaisseaux avec développement d'un anévrisme) ou encore la présence de kystes au niveau d'autres organes. Cette maladie s'accompagne souvent d'une hypertension artérielle qui peut conduire à une insuffisance rénale, présente chez environ la moitié des patients après l'âge de 60 ans, justifiant alors une épuration extrarénale (séances de dialyse) ou

une transplantation rénale. Le traitement des patients présentant une polykystose rénale vise à prévenir les complications de la maladie et à préserver la fonction rénale. Les épisodes d'hématurie justifient du repos, la prise de médicaments antalgiques et une hydratation. Il faut éviter à tout prix les risques d'infection des voies urinaires (éviter les sondes urinaires en particulier). Une surveillance très régulière avec examen cytobactériologique

des urines est nécessaire afin de rechercher et de traiter une éventuelle infection urinaire. Il faut bien évidemment traiter de façon efficace l'hypertension artérielle pour éviter ainsi une dégradation trop rapide de la fonction rénale. La surveillance de cette fonction, qui doit s'accompagner nécessairement de la mise en route d'une épuration extra-rénale lorsque la fonction rénale est trop altérée, est bien sûr également indispensable.



Nombreux kystes visibles (taches noires) sur une échographie rénale.

Phanie/Airelle/Joubert

BULLETIN D'ABONNEMENT

Depuis vingt ans, **Recherche & Santé** fait partager à ses lecteurs sa passion pour la recherche médicale. Profitez de cet anniversaire pour offrir un abonnement à un ami.

☐ Oui, j'offre un abonnement d'un an à Recherche & Santé (4 numéros) pour 60 FF (9,15 €). que je joins par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de : La Fondation pour la Recherche Médicale. Voici les coordonnées de l'ami(e) à qui j'offre cet abonnement.

Nom

Prénom

N°

Rue

Code postal

Ville

Merci de retourner ce bulletin accompagné de votre règlement à l'adresse suivante :

Fondation pour la Recherche Médicale - Recherche & Santé - 54, rue de Varenne 75 335 Paris Cedex 07

Conformément à la loi «Informatique et Libertés» du 6 janvier 1978, en vous adressant au siège de notre Fondation, vous pouvez accéder aux informations vous concernant, demander leur rectification ou suppression ou vous opposer à ce qu'elles soient échangées ou cédées. Dans ce dernier cas, les informations vous concernant seraient alors réservées à l'usage exclusif de notre Fondation.

CONSEILS JURIDIQUES



Patrick Dornot

Je souffre d'une maladie qui fait l'objet de peu de recherches. Puis-je demander que le legs que je me propose de faire en faveur de la Fondation serve à des recherches sur ma maladie ?

La Fondation est multidisciplinaire, c'est-à-dire qu'elle contribue à lutter contre toutes les maladies. Ces maladies redoutables sont les cancers, les infarctus, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson,

les leucémies, mais aussi bien d'autres maladies parmi lesquelles certaines sont rares et très graves. Vous pouvez donc stipuler dans votre testament la maladie sur laquelle vous souhaitez que les chercheurs

travaillent en priorité. conformément à vos dernières volontés, le Conseil scientifique de la Fondation financera les recherches les plus prometteuses sur la maladie que vous nous aurez désignée.

J'aide ma belle-sœur, qui a 88 ans. Tous les mois, je lui verse une petite somme. La Fondation, qui est ma légataire universelle, est-elle prête à me remplacer si ma belle-sœur me survit ? Je précise que ce que je donne à ma belle-sœur représente une faible partie de mes revenus et donc de mon patrimoine.

La Fondation peut avoir la charge de verser chaque mois ou chaque trimestre une petite somme à votre belle-sœur,

comme vous l'aurez précisé dans votre testament. Sur votre legs, un montant suffisant sera prélevé et placé dans le but

de poursuivre cette rente. Ainsi, nous pérenniserez votre geste généreux envers votre belle-sœur aussi longtemps qu'elle vivra.

Nous avons un caveau dans un cimetière de campagne. Nous souhaiterions, ma femme et moi, qu'après le décès du survivant, la Fondation, qui est notre légataire universelle, puisse fleurir chaque année à la Toussaint notre caveau. Est-ce possible ?

La Fondation se charge de fleurir les tombes des donateurs qui en font

la demande sur leur testament. Nous honorons leurs souhaits et veillons, en par-

ticulier au 1^{er} novembre, à ce que la tombe soit bien fleurie.

Que se passera-t-il si je n'ai pas rédigé de testament ?

En l'absence de testament ou en cas de nullité, votre patrimoine reviendra aux héritiers désignés par le Code civil. Dans ce cas, la succession

est dite *ab intestat*. Si vous n'avez pas d'enfants, de parents, de frères ou sœurs, vos biens seront transmis à des neveux ou à des cousins jusqu'au sixième degré.

Les droits de succession pourront aller jusqu'à 60%. A défaut d'héritiers ou de testament valable, vos biens reviendront à l'Etat (succession vacante).

par **Catherine Baechelen**, responsable des dons et des legs à la Fondation pour la Recherche Médicale.
01 44 39 75 66/67

Glossaire

Donation en avancement d'hoirie :

donation faite à un héritier réservataire au décès du testateur (enfants ou à défaut parents) en avance sur la part d'héritage qui lui est réservée. Au décès du testateur, cette donation sera prise en compte dans la détermination des parts d'héritage.

Donation partage :

donation par laquelle le donateur partage de son vivant tout ou partie de son patrimoine entre ses enfants. Il n'y a pas obligation de faire des parts égales, à condition de respecter la réserve.

Nue-propriété :

propriété d'un bien dont une autre personne, l'usufruitier possède l'usufruit qui lui permet d'avoir la jouissance du bien. Au décès de l'usufruitier, le nu-propriétaire recouvre la pleine propriété.