

La médecine de demain

p. 8 **Thérapies cellulaire et génique**

Vos dons en action p. 20
Une maladie rare :
l'adrénoleucodystrophie p. 26

Point de vue p. 28
La douleur de l'enfant
Entretien avec
le Dr Daniel Annequin

La Fondation à l'écoute p. 30
Les Rencontres France Info
de la Recherche Médicale

Questions-réponses p. 36



Retenir les jeunes chercheurs

Dans notre pays, de moins en moins de jeunes s'intéressent à la recherche en raison d'une attractivité plus grande pour le monde économique. Même si les progrès récents de la recherche biomédicale permettent d'envisager des percées nouvelles pour le diagnostic, le suivi et le traitement des maladies, notre politique de recherche reste encore trop peu mobilisatrice pour les jeunes talents. Ils trouvent à l'étranger plus de possibilités en vue de la réalisation de leurs objectifs dans des laboratoires souvent mieux équipés et encore plus compétitifs que les nôtres. Conscients des risques de déperdition de notre potentiel humain, les organismes publics et semi-publics français se sont engagés dans une politique visant à donner plus de responsabilités et de moyens à de jeunes équipes. C'est le cas, entre autres, à l'Inserm, au CNRS, à l'Institut Pasteur et au Collège de France. Après l'avoir initié, la Fondation pour la Recherche Médicale accompagne cet effort devenu indispensable au maintien des performances de la recherche biomédicale française : c'est l'objectif de ses bourses qui permettent de compléter la formation des jeunes chercheurs en France, tout en s'ouvrant vers des laboratoires étrangers, et notamment européens. Aujourd'hui, le chercheur n'est plus isolé, il travaille en équipe pluridisciplinaire. Afin de susciter des synergies, des mesures doivent être prises pour rassembler les efforts matériels et humains autour des axes de recherche les plus prometteurs pour les malades, qu'il s'agisse des maladies à fort impact socio-économique ou des maladies rares. La qualité scientifique est le critère incontournable mais il n'est plus suffisant. Il faut aujourd'hui prendre en considération les qualités humaines, tant sur le plan de l'éthique que sur celui de la capacité à travailler en équipe. L'imagination créatrice, l'esprit critique et la capacité d'entreprendre viennent désormais en complément des qualités conceptuelles et du savoir-faire. C'est le rôle de la Fondation pour la Recherche Médicale d'inciter et d'accompagner l'effort public de mobilisation des jeunes équipes en suscitant l'esprit d'initiative, la prise de risques mesurés et le sens des responsabilités chez les plus jeunes de nos chercheurs. C'est en pariant sur leurs qualités humaines autant que sur les compétences acquises que nous éviterons la fuite des cerveaux en redonnant un intérêt nouveau pour notre recherche biomédicale. Nous répondrons ainsi à une demande sociale forte pour une recherche adaptée à la compétition internationale ainsi qu'aux attentes des malades et de leurs familles.



Professeur Alain Pompidou, député européen honoraire, membre du Conseil économique et social, membre de l'Académie des technologies.

Directeur de la publication :

Pierre Joly,
Président de la Fondation
pour la Recherche Médicale

Directeur général :

Eric Palluat de Besset

Comité de rédaction :

Servane Chiniah
Pr Claude Dreux
Carole Heurtault
Marie-Françoise Lescourret
Philippe O'Rorke

Eric Palluat de Besset
Marie-Christine Rebourcet

Périodicité trimestrielle

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

Ont participé au dossier :

François Berger
Marina Cavazzana-Calvo
Laure Coulombel

Alain Fischer

Noëlle Lenoir

Judith Melki

Philippe Moullier

Francis Rembert

Raphaël Scharfmann

Eric Souied

Jean-Michel Vicat

Ont participé à la rédaction :

Rachel Benmouhar

Louise Blottière (dossier)

Clara Delpas

Corinne Dupuy

Corinne Drault

Chantal Guéniot

Martine Lochouart

Marielle Mayo

Françoise Moinet

Photo de couverture :

Phanie

Conception, réalisation :

Angie 26, rue du Sentier
75002 Paris

Date et dépôt légal à parution :

ISSN 0241-0338

Dépôt légal n° 8117

Numéro CP 62273



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 68/83

Publication :
01 44 39 75 65

**Prix de l'abonnement
pour 4 numéros : 9,15 €**
Chèque à l'ordre de la Fondation
pour la Recherche Médicale

Site Internet : www.frm.org



La Fondation pour la Recherche
Médicale, établissement reconnu
d'utilité publique par décret
du 14 mai 1965, est membre
fondateur du Comité de la Charte
de Déontologie des associations
humanitaires.



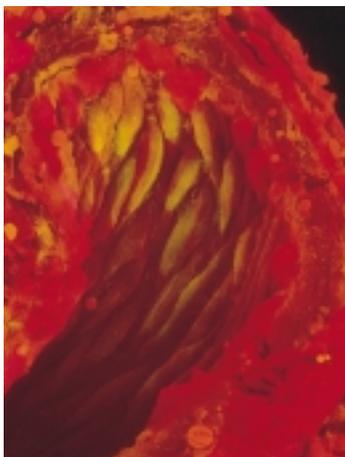
Phanie/Vosin

Page 4
Asthme :
le vaccin
antigrippal
innocenté ?



Phanie/Joubert

Page 13 - Les espoirs en thérapie cellulaire et thérapie génique.



CHRIF/Pr.Cinti

Page 23
Nouvelles stratégies
thérapeutiques
contre l'insuffisance
cardiaque.



David Carr

Page 34 - Jean-Pierre Lousson, président de la CAMPLP.

4 ÉCHOS SCIENTIFIQUES

Une molécule contre la sclérose en plaques, une bactérie contre les cellules cancéreuses, un fond d'œil pour la prévention des AVC... Tout savoir sur les espoirs que suscite la recherche médicale.

8 DOSSIER Thérapie cellulaire et thérapie génique

La médecine de demain luttera contre les maladies avec de nouvelles armes : les cellules et les gènes. Des avancées décisives ont déjà été obtenues. Cette perspective thérapeutique fait naître de grands espoirs.

- 10 Vers des cellules et des gènes médicaments
Dossier réalisé avec le **Pr Alain Fischer**, chef de service d'immunologie-hématologie pédiatrique à l'hôpital Necker-Enfants malades (Paris).
- 15 Thérapies cellulaire et génique : aspects éthiques
L'avis de **Noëlle Lenoir**, présidente du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies (GEE).
- 16 Thérapie génique : des méthodes non virales
Avec le concours du **Dr Eric Souied**, Centre universitaire ophtalmologique de Créteil, et du **Dr Jean-Michel Vicat**, Inserm U.318, CHU de Grenoble.
- 18 Les déficits immunitaires héréditaires au quotidien

20 VOS DONNS EN ACTION

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

- 22 Améliorer la résistance aux greffes de rein
- 24 L'intimité de la cellule mise au jour par l'imagerie microscopique
- 26 Des espoirs pour une maladie rare
L'adrénoleucodystrophie est la plus fréquente des pathologies génétiques de la myéline.

28 POINT DE VUE

La douleur de l'enfant : des progrès à accomplir

Entretien avec le **Dr Daniel Annequin**, responsable de l'Unité d'analgésie pédiatrique de l'hôpital Armand-Trousseau (Paris).

30 LA FONDATION À L'ÉCOUTE Rencontres France Info de la Recherche Médicale Entretien avec **Michel Cymès**.

- 34 Rencontre
Avec **Jean-Pierre Lousson**, président de la Caisse d'assurance maladie des professions libérales provinces.
- 36 Questions-réponses
Avec le professeur **Philippe Chanson**.

Ce numéro comporte un document de 4 pages paginées de I à IV destiné à recueillir vos attentes.



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 résultats rassurants sur le vaccin contre la grippe, une découverte pour mieux comprendre les mécanismes de la neurodégénérescence, un fragment de protéine contre le diabète de type 1, des explications sur la résistance de l'os... Tour d'horizon des dernières avancées médicales.

Bloquer l'évolution de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) se caractérise par des lésions cérébrales et par une inflammation chronique du système nerveux central – cerveau et moelle épinière – touchant plus particulièrement la gaine de substance blanche – gaine de myéline – des neurones (voir *Recherche & Santé* n° 88). Une équipe de neurologues américains a recensé les gènes qui s'expriment fortement dans ces lésions et qui pourraient par conséquent jouer un rôle clé dans l'inflammation. Parmi 54 gènes candidats, les chercheurs se sont intéressés au gène permettant la synthèse de l'ostéopontine, une molécule connue pour favoriser les processus inflammatoires, appartenant à la classe des «cytokines pro-inflammatoires». Chez des souris atteintes d'encéphalomyélite auto-immune, une affection très proche de la sclérose en plaques, les scientifiques ont constaté qu'un déficit en ostéopontine est associé à une plus faible sévérité de la maladie et permet même de résister à sa progression. Ce résultat laisse penser que l'ostéopontine pourrait constituer une cible potentielle pour bloquer l'évolution de la sclérose en plaques. ■

Source : Science, novembre 2001.

Asthme : vaccin antigrippal innocenté ?



Pharmy / Wistin

La grippe exacerbe les manifestations de l'asthme, d'où l'importance de la vaccination.

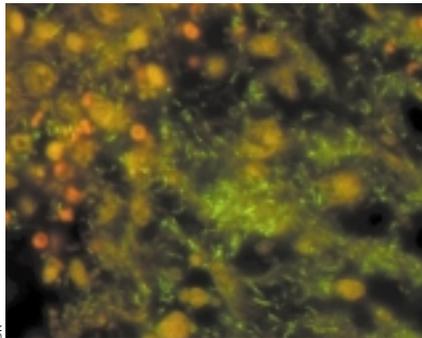
Si la grippe est redoutable pour les asthmatiques qu'elle expose aux bronchoconstrictions (fermetures des bronches), à une exacerbation de l'asthme, voire à une perte prolongée de la fonction pulmonaire, moins de 10% d'entre eux, pourtant, sont vaccinés. Cette réticence est liée en particulier à la crainte que la vaccination ne soit pas sûre. Crainte jamais démontrée, et surtout injustifiée, selon une étude réalisée par des médecins américains auprès de quelque 2 000 sujets âgés de 3 ans à 64 ans. Après vaccination, la fréquence (28,8%) des épisodes d'exacerbation des symptômes

de la maladie est similaire à celle qui est observée (27,7%) chez des personnes non vaccinées, ont constaté les chercheurs. «Ainsi, le vaccin pourrait être administré sans risque aux asthmatiques», concluent-ils. Cependant, les résultats de cette étude menée avec un vaccin inactivé par la chaleur (Fluzone®) doivent être confirmés avec d'autres préparations vaccinales et ne peuvent être extrapolés aux vaccins vivants atténués par le froid. Des résultats plus qu'encourageants, donc, mais la prudence demeure. ■

Source : New England Journal of Medicine, novembre 2001.

Une bactérie antitumorale

Les médicaments anticancéreux ne parviennent pas toujours à détruire les cellules cancéreuses dans les zones les moins vascularisées des tumeurs. Pour les atteindre, l'équipe de Bert Volgestein a eu l'idée d'utiliser des bactéries dites «anaérobies», ayant la particularité de se multiplier dans des tissus mal vascularisés, privés d'oxygène. Après avoir évalué de manière systématique 26 bactéries anaérobies, ces chercheurs ont constaté que *Clostridium novyi* était la plus apte à se développer dans les zones avasculaires des tumeurs. Ils ont donc créé une souche de cette bactérie dépourvue du gène codant sa toxine et ont injecté ses spores par voie intraveineuse à des souris atteintes de tumeurs. Ces spores ont germé dans les zones non vascularisées, entraînant la nécrose des cellules tumorales environnantes. Administré avec une chimiothérapie classique,



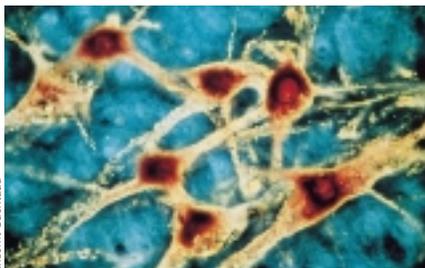
Clostridium novyi (en vert) détruisant les cellules tumorales (en rouge) d'une souris.

ce traitement a eu un effet antitumoral prolongé. Cette nouvelle stratégie, baptisée COBALT (Combination BActerioLytic Therapy), pourrait enrichir l'arsenal des traitements anticancéreux si, toutefois, il est possible de confirmer sans ambiguïté qu'elle est non toxique pour les tissus sains. ■

Source : PNAS, 18 décembre 2001.

Une protéine contre la dégénérescence des neurones

Normalement, lorsqu'un nerf est sectionné, les prolongements nerveux (axones) et leurs connexions (synapses) dégèrent en 24 à 48 heures... sauf chez la souris mutante C57BL/Wld, dont les fibres nerveuses résistent plusieurs semaines à une section complète. Des chercheurs allemands, italiens et britanniques ont identifié le gène responsable de cette étonnante résistance. Il s'agit



Réseau de neurones et leurs prolongements, les axones et les dendrites.

d'un gène chimérique* codant une enzyme localisée dans le noyau des neurones. Introduit dans des souris transgéniques, ce gène a permis à des fibres sectionnées de survivre pendant deux semaines. Cette découverte devrait aider à mieux comprendre les mécanismes de la neurodégénérescence et à développer des molécules neuroprotectrices. Celles-ci seraient très intéressantes pour le traitement des traumatismes de la moelle épinière mais aussi dans diverses maladies neurologiques – comme la sclérose en plaques ou les neuropathies diabétiques... – qui semblent caractérisées par un processus de dégénérescence similaire. ■

* Résultant de l'assemblage de plusieurs fragments de gènes différents.

Source : Nature neurosciences, décembre 2001.

Thérapie génique et drépanocytose

L'anémie falciforme, ou drépanocytose, est une maladie héréditaire très fréquente en Afrique et dans le Bassin méditerranéen. Elle est caractérisée par une anomalie de l'hémoglobine, responsable d'une déformation en faucille (falciforme) des globules rouges, entraînant une anémie et la formation de thromboses bouchant les petits vaisseaux. C'est la première maladie génétique dont on a identifié la mutation causale, en 1957. Une équipe internationale comportant des chercheurs de l'Inserm (hôpital Saint-Louis) décrit aujourd'hui chez la souris la correction de la maladie par une thérapie génique. Les chercheurs ont mis au point un variant antifalciforme du gène de la globine, qu'ils ont d'abord transféré chez des souris normales dont les cellules sanguines avaient été détruites par irradiation. Dix mois après l'injection, le gène s'exprimait toujours chez les souris traitées et la globine antifalciforme était présente dans 99% des globules rouges circulants. Réalisé sur deux modèles différents d'anémie falciforme, le transfert de gène a permis de corriger les manifestations habituelles de la maladie. Le but est de mettre au point, sur la base de ces résultats, une thérapie génique à proposer chez l'homme. ■

Source : Science, décembre 2001.

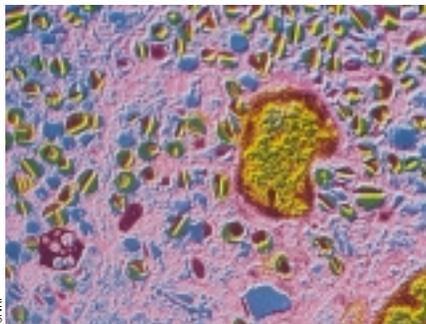


Le diagnostic de la drépanocytose est réalisable dès la naissance sur un prélèvement sanguin.

Vers un vaccin contre le diabète de type 1?

La destruction progressive, dans le pancréas, des cellules bêta des îlots de Langerhans par le système immunitaire et l'effondrement de la production d'insuline, hormone régulatrice du taux de glucose sanguin, caractérisent le diabète de type 1. Essentielles, les injections d'insuline n'empêchent malheureusement pas la progression de la maladie. Alors que les recherches en vue d'un traitement arrêtant l'évolution du diabète ont débuté voilà une quinzaine d'années, des chercheurs israéliens viennent aujourd'hui de franchir un grand pas en montrant qu'un petit fragment de protéine, qu'ils ont dénommé DiaPep277, serait capable de préserver la production d'insuline et de freiner l'évolution du diabète de type 1. DiaPep277 est issue de la protéine dite HSP60, présente en concentration anormalement élevée en cas d'inflammation, notamment dans les îlots de Langerhans en cas de diabète. «*Notre molécule agit comme un vaccin en neutralisant l'activité destructrice des cellules de l'immunité contre les cellules du pancréas*», expliquent les chercheurs. En dépit du très petit nombre de patients sur lesquels DiaPep277 a été testée – 35 au total –, ces résultats s'avèrent très encourageants : c'est la première fois qu'une action thérapeutique de ce type est observée. ■

Source : The Lancet, novembre 2001.



Les cellules bêta des îlots de Langerhans assurent la production d'insuline dans le pancréas.

Le risque d'AVC se lit dans le fond de l'œil



L'examen du fond d'œil détecte les anomalies des vaisseaux de la rétine. Une piste pour prédire le risque d'AVC?

Les microvaisseaux présents dans la rétine subissent, comme les autres petits vaisseaux de l'organisme et en particulier les artéoles du cerveau, les contrecoups de l'hypertension artérielle et des autres facteurs de risque néfastes

pour le système cardio-vasculaire. Or, il est très facile d'examiner ces vaisseaux grâce au «fond d'œil». Les anomalies constatées lors de cet examen pourraient-elles être utiles pour prédire le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et décider de mettre en route un traitement préventif? Une équipe américaine a tenté de répondre à cette question en suivant plus de 10 000 hommes et femmes âgés de 51 ans à 72 ans, pendant en moyenne trois ans et demi. Tous ont bénéficié au départ d'examens photographiques de la rétine pour évaluer les anomalies vasculaires et mesurer le rapport entre les diamètres des artéoles et des veinules, la diminution de ce rapport étant considérée comme un indice de rétrécissement artériolaire. Au cours du suivi, 110 personnes ont présenté un AVC. La plupart des anomalies vasculaires rétiniennees étaient associées à une augmentation du risque d'AVC, indépendamment des autres facteurs de risque comme le diabète ou l'hypertension artérielle. Selon le critère considéré, le risque était multiplié par un facteur variant de 1,6 à 3,11. Ces résultats suggèrent que la microvascularisation joue un rôle important dans le mécanisme des accidents vasculaires cérébraux. Selon les auteurs, la réalisation de photographies rétiniennees pourrait être utile pour évaluer le risque d'AVC dans les populations les plus exposées. L'enjeu est d'importance, l'AVC étant la première cause de handicap et une cause majeure de décès chez l'adulte. ■

Source : The Lancet, octobre 2001.

Un même mécanisme de résistance pour la nacre et l'os

Pour pouvoir assurer son rôle de charpente, le squelette doit être à la fois rigide et résistant. De minuscules cristaux d'hydroxyapatite présents dans une matrice de collagène confèrent à l'os sa rigidité. Mais, jusqu'à présent, on comprenait mal la résistance étonnante de l'os et, en particulier, le mécanisme permettant de dissiper l'énergie d'un impact pour éviter la fracture. Les cristaux d'hydroxyapatite étant incapables de dissiper une grande quantité d'énergie, des scientifiques ont cherché la solution dans le collagène. Ils ont pu ainsi observer que l'os contient des polymères reliés par des ponts qui se cassent lorsque la contrainte est trop forte, permettant de dissiper l'énergie. Les mêmes ponts ont été identifiés dans la nacre des ormeaux (des mollusques

parfois appelés oreilles-de-mer), d'une remarquable résistance. Pour rompre ces ponts, il faut exercer une énergie des centaines, voire des milliers de fois plus élevée que pour casser une simple liaison chimique covalente. Après leur rupture, le temps nécessaire pour qu'ils se reforment est identique à celui qu'il faut à l'os pour retrouver sa résistance. Ainsi, tout donne à penser que ces ponts entre les molécules de collagène sont, au moins en partie, responsables de la résistance de l'os. Le collagène étant la protéine la plus abondante dans l'organisme, il est probable qu'un mécanisme similaire soit à l'œuvre dans d'autres tissus comme les tendons ou la peau. ■

Source : Nature, décembre 2001.

Vache folle et Creutzfeldt-Jakob : quelles relations ?

Est-on allé trop vite en supposant que les personnes atteintes du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvMCJ) avaient contracté la maladie en consommant de la viande de bœuf atteint par l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ? C'est la thèse que défend George Vinters, spécialiste de santé publique anglais. Son argument le plus solide est épidémiologique : si les deux maladies

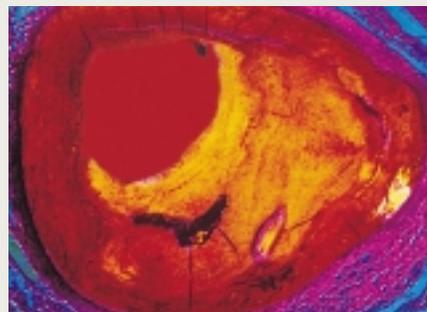
sont liées, la courbe des nouveaux cas de nvMCJ devrait être calquée sur celle de l'épidémie dans le bétail, avec un décalage de quelques années. Or, le taux de croissance des nouveaux cas est trop lent pour correspondre à une épidémie d'origine alimentaire. Il serait plus en accord avec la détection d'une forme de la maladie auparavant ignorée, mais aujourd'hui correctement diagnostiquée et répertoriée par l'unité de surveillance épidémiologie de la MCJ, créée en 1990 en Grande-Bretagne. Si les arguments développés par George Vinters ne constituent pas de preuves, ils mettent en doute le lien causal entre l'ESB et le nvMCJ. Le débat reste donc ouvert et les investigations doivent être poursuivies. ■

Source : British Medical Journal, octobre 2001.



L'examen d'une coupe de cerveau permet de détecter la maladie.

Prédire le risque d'infarctus



Plaque d'athérome réduisant le diamètre d'une artère coronaire.

Très schématiquement, on classe parfois les graisses qui circulent dans le sang en deux catégories : les « bonnes graisses », comme le cholestérol HDL (*high density lipoprotein*), qui est la forme d'épuration du cholestérol, et les « mauvaises graisses », comme le cholestérol LDL (*low density lipoprotein*), qui représente la forme sous laquelle le cholestérol va s'intégrer dans la paroi vasculaire pour entraîner la formation d'une plaque d'athérome. C'est pourquoi les bilans lipidiques comprennent actuellement le dosage du cholestérol total et des fractions HDL et LDL. Cependant, un bilan beaucoup plus précis pourrait être fait en dosant les apolipoprotéines, des substances sécrétées par le foie et qui se lient aux graisses. L'apolipoprotéine B (apoB) est contenue dans les particules athérogènes (LDL, mais aussi VLDL et IDL), et l'apolipoprotéine A-1 (apoA-1), dans les particules antiathérogènes (de type HDL). Une étude de vaste ampleur incluant 175 000 patients confirme sans ambiguïté que la mesure de l'apoB et du rapport apoB/apoA-1 est une meilleure valeur prédictive que la détermination du cholestérol LDL et HDL pour estimer le risque d'infarctus du myocarde fatal. Ces mesures apoB et apoB/apoA-1 seraient des valeurs intéressantes à prendre en compte dans les pratiques cliniques futures. ■

Source : The Lancet, décembre 2001.



Associée à la thérapie cellulaire, la thérapie génique offre un nouvel espoir de guérison aux «enfants bulle», condamnés jusqu'à présent à vivre en milieu stérile en raison de leur immunité déficiente.

Thérapie cellulaire et thérapie génique

LA MÉDECINE DE DEMAIN

La réparation du corps humain à l'aide de cellules et de gènes est une perspective fascinante qui fait naître de grands espoirs. Il semble désormais possible de restaurer ainsi la fonction d'organes défaillants ou de corriger un défaut génétique. Des avancées décisives ont déjà été obtenues en neurologie, en cardiologie, en immunologie... Cependant, nous ne sommes qu'à l'aube de la médecine régénérative, ses champs d'application sont encore peu nombreux et sa déontologie reste à préciser. Le point sur ces thérapies en devenir, avec ceux qui les inventent et ceux qui veillent au respect de la bioéthique.

VERS DES CELLULES ET DES GÈNES «MÉDICAMENTS» p. 10

THÉRAPIES CELLULAIRE ET GÉNIQUE : ASPECTS ÉTHIQUES p. 15

THÉRAPIE GÉNIQUE : DES MÉTHODES NON VIRALES p. 16

LES DÉFICITS IMMUNITAIRES HÉRÉDITAIRES AU QUOTIDIEN p. 18



THÉRAPIE CELLULAIRE ET THÉRAPIE GÉNIQUE

Dossier réalisé avec la collaboration du Pr Alain Fischer, chef du service d'immunologie-hématologie pédiatrique à l'hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

Vers des cellules et des gènes «médicaments»

Vous retrouverez les Prs Alain Fischer et Marina Cavazzana-Calvo pour un débat sur France Culture, le jeudi 18 avril à 10h dans l'émission «Visite Médicale».



Malades, médecins et chercheurs placent de grands espoirs dans la thérapie cellulaire. Cette stratégie thérapeutique émergente devrait permettre de soigner demain des pathologies dont l'issue est aujourd'hui encore mortelle ou invalidante, notamment certaines affections neurologiques, cardiovasculaires ou endocriniennes (diabète).

Utiliser les cellules comme «pièces de rechange»

Réaliser une thérapie cellulaire, c'est utiliser un composant naturel de l'organisme, la cellule, pour réparer un tissu ou un organe et restaurer ainsi une fonction», résume le Dr Laure Coulombel, directeur de recherche au sein de l'unité Inserm 421 à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil. Concrètement, des cellules d'intérêt sont prélevées – à partir des tissus d'un donneur (conditions allogéniques⁽¹⁾) ou

du patient lui-même (conditions autologues⁽²⁾) – puis greffées chez le patient, après avoir été éventuellement préparées. «La thérapie cellulaire regroupe de nombreuses techniques qui diffèrent principalement par le type de cellules prélevées et par les manipulations qu'on leur fait subir avant la greffe», souligne le Dr Coulombel.

Il faut savoir que les tissus d'un individu adulte sont composés majoritairement de cellules dites matures, c'est-à-dire spécialisées (ou différenciées), capables d'assurer des fonctions bien précises. Il s'agit par exemple de neurones ou de cellules musculaires ou d'hépatocytes. Toutefois, on trouve aussi des cellules adultes immatures localisées dans différents organes. Celles qui sont présentes dans la moelle osseuse, par exemple, assurent le renouvellement des cellules sanguines, et les cellules immatures de l'épiderme, celui du tissu cutané. Dans d'autres organes, les cellules immatures ne sont pas actives en permanence (on les dit quiescentes) mais sont capables, dans certaines circonstances, de donner naissance à des cellules fonctionnelles. Ces cellules immatures sont plus ou moins engagées dans une voie de différenciation et présentent des capacités multiplicatives différentes. C'est un véritable potentiel de régénération cellulaire qui est en chacun de nous.

«Dans le cas de la transfusion sanguine, qui est une thérapie cellulaire usuelle, on utilise des cellules déjà matures et donc fonctionnelles : on injecte à un patient des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes capables d'assurer leur rôle immédiatement, explique le Dr Coulombel. Dans d'autres cas, on a recours à des cellules presque matures, les «progéniteurs intermédiaires». Ceux-là sont déjà en cours de différenciation mais peuvent encore faire preuve d'adaptabilité.» C'est le cas des précurseurs de cellules musculaires qui, greffés dans le cœur après un infarctus du myocarde, peuvent s'intégrer dans le tissu malade et se contracter en phase avec les cellules cardiaques d'origine, évitant ainsi l'aggravation de la nécrose. «Enfin, pour obtenir un effet thérapeutique durable, ...



Pharmie

Le prélèvement de la moelle osseuse se fait sous anesthésie générale.

1. Se dit de cellules appartenant à un individu de même espèce.
2. Se dit de cellules appartenant au sujet lui-même.

La moelle osseuse, un réservoir de cellules souches

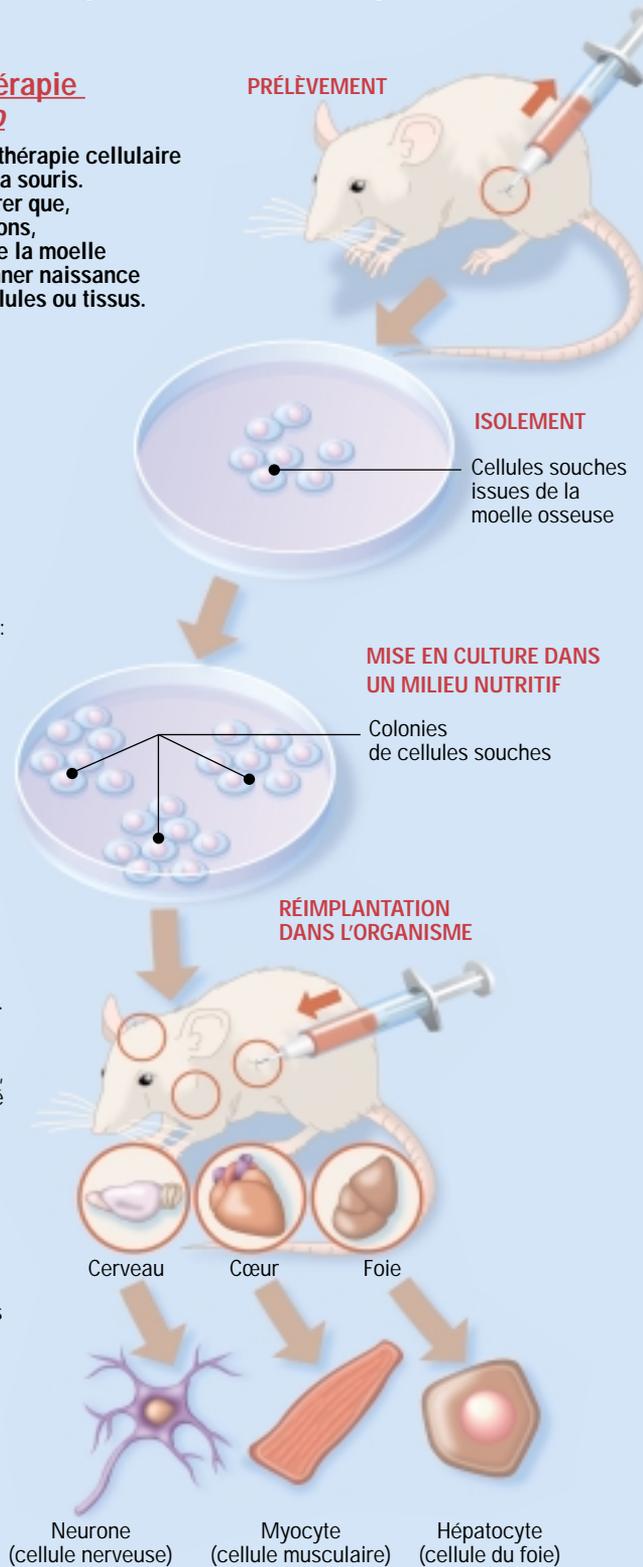
Plusieurs types de cellules souches adultes ont été identifiés dans de nombreux organes ; elles semblent en mesure d'assurer la régénérescence de ces organes dans certaines conditions lésionnelles.

Principe de la thérapie cellulaire *ex vivo*

Différents modèles de thérapie cellulaire ont été élaborés chez la souris. Ils ont permis de montrer que, dans certaines conditions, les cellules souches de la moelle osseuse pouvaient donner naissance à d'autres types de cellules ou tissus.

1
Prélevées et multipliées en culture, les cellules souches hématopoïétiques sont ensuite réinjectées, soit dans la circulation sanguine, soit directement dans des tissus endommagés : cœur, foie, cerveau...

2
Ces cellules font l'objet de nombreuses expérimentations, *in vivo* (chez la souris) et *in vitro*. Les chercheurs ont mis en évidence leur étonnante plasticité, c'est-à-dire leur capacité à donner naissance à des types cellulaires présents dans d'autres tissus que le tissu sanguin. Elles sont ainsi capables de générer des cellules du foie (hépatocytes), des cellules musculaires (myocytes), des cellules de la lignée neurale (neurones, astrocytes, oligodendrocytes), des cellules du poumon (pneumocytes), de l'intestin...

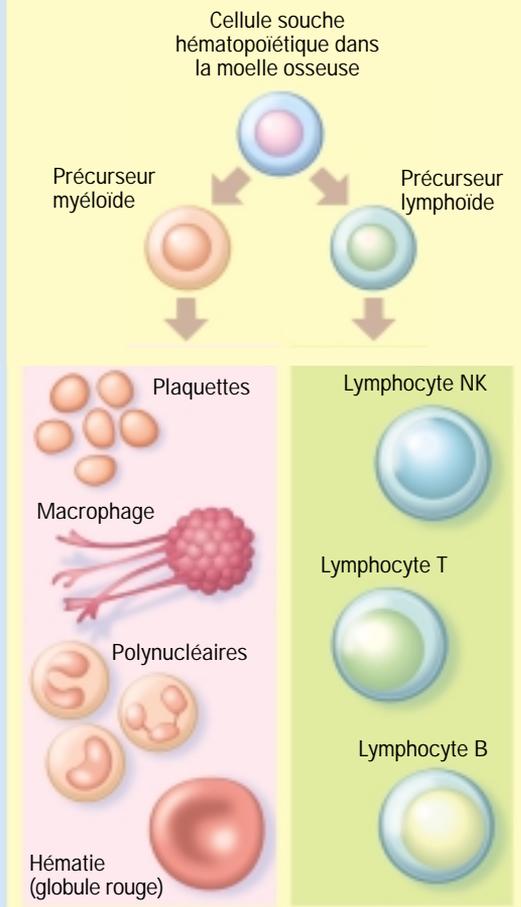


Cellules «réparatrices» issues de la différenciation orientée des cellules souches hématopoïétiques

Maturation des lignées sanguines dans l'organisme *in vivo*

Les cellules souches hématopoïétiques contenues dans la moelle osseuse figurent parmi les mieux connues.

Dans l'organisme, elles assurent le renouvellement des différentes lignées sanguines : globules rouges transportant l'oxygène, globules blancs (cellules de l'immunité) – lymphocytes, polynucléaires, macrophages – et plaquettes assurant la coagulation. Les premières allogreffes de moelle osseuse ont été pratiquées, dès 1965, chez des patients leucémiques.



3
Elles semblent capables de se différencier «à la demande» en cellules réparatrices aptes à recoloniser les zones de lésions. Ce type de thérapie pourrait être appliqué à l'infarctus du myocarde, à certaines pathologies hépatiques, aux maladies liées à une neurodégénérescence... Une alternative serait de parvenir à diriger la différenciation des cellules en culture avant la réimplantation – on parvient déjà à l'orienter mais, actuellement, l'efficacité n'est pas optimale.



«Nous devons découvrir les facteurs de la multiplication et de la différenciation cellulaires.»

... il faut faire appel à une troisième catégorie de cellules encore plus immatures, les cellules souches : elles doivent subir une longue période de différenciation avant d'être fonctionnelles mais sont capables de se diviser et donc d'être perpétuées chez l'individu receveur.» Lors des greffes de moelle, par exemple, les cellules d'intérêt sont présentes dans le tissu prélevé en nombre suffisant et sont injectées telles quelles chez le patient. Mais il peut être nécessaire de faire subir aux cellules des traitements *ex vivo* : on peut ainsi induire leur multiplication pour obtenir un plus grand nombre de cellules d'intérêt ; on peut aussi orienter l'évolution de cellules souches, c'est-à-dire les obliger à se spécialiser afin qu'elles assurent une fonction particulière après réimplantation dans l'organisme receveur.

«C'est particulièrement dans ce domaine que la recherche fondamentale doit progresser : les expériences menées chez l'animal ont montré que la greffe de cellules souches avait souvent une efficacité trop faible

pour être thérapeutique. Nous devons par conséquent découvrir l'ensemble des facteurs qui provoquent la multiplication et la différenciation cellulaires.» Le travail est d'autant plus important que des observations fascinantes ont été faites ces dernières années : «On sait maintenant que la moelle osseuse de la souris renferme des cellules souches capables d'engendrer les cellules fonctionnelles de différents tissus : muscles, os, système nerveux et foie (voir le schéma p. 11). Si cela est vrai aussi chez l'homme, la moelle osseuse pourrait constituer une réserve de cellules souches facile d'accès à tout âge pour traiter diverses pathologies», s'enthousiasme le Dr Coulombel.

«Réparer» les cellules déficientes grâce à la thérapie génique

Si la thérapie cellulaire consiste à apporter des cellules saines à un organisme malade, la thérapie génique, elle, vise à «réparer» les cellules défectueuses d'un organisme ou plus exactement à pallier leurs déficiences. «On soigne la maladie à sa source», explique le Dr Philippe Moullier, directeur du Centre expérimental de thérapie génique de Boisbone à l'école vétérinaire de Nantes et récipiendaire du Prix de la Recherche Médicale⁽³⁾ en 2001. «Cela n'est envisageable que lorsque le ou les gènes responsables d'une maladie sont identifiés.» La mucoviscidose, par exemple, est due à la mutation d'un unique gène, nommé *cftr*. Les deux exemplaires de ce gène sont altérés chez les individus atteints ; en introduisant dans le noyau des cellules pulmonaires du patient une copie fonctionnelle du gène *cftr*, on espère restaurer la fonction qui fait défaut. «On compte aussi sur la thérapie génique pour intégrer dans des cellules cancéreuses un gène qui les rende plus sensibles aux chimiothérapies, poursuit le Dr Moullier. En fonction de la maladie et de l'effet thérapeutique souhaité, on administre le gène de différentes façons.» Dans certains cancers, un effet transitoire et localisé est souhaité. On injecte donc le «gène médicament» au site à traiter et c'est là qu'il va jouer son rôle.

En revanche, pour guérir d'autres types de maladies, telles que les déficiences immunitaires, sur lesquelles se focalise l'attention du Pr Alain Fischer et de son équipe (voir pp. 18-19), on doit obtenir une correction à long terme, dans l'organisme entier. La thérapie cellulaire et la thérapie génique doivent alors s'associer. «C'est en modifiant

Différents types de cellules souches à l'étude



Les cellules souches adultes sont rares, difficiles à isoler et à multiplier en culture. De nombreuses recherches seront nécessaires pour caractériser leurs propriétés, notamment leur plasticité, c'est-à-dire leur capacité à engendrer des types cellulaires variés. Les capacités

de prolifération en culture des cellules souches embryonnaires (cellules ES), obtenues à partir d'embryons produits en surnombre lors des fécondations *in vitro*, semblent en revanche illimitées. Des lignées de cellules ES ont été obtenues dans des pays où de telles recherches ont été autorisées (ce n'est pas le cas en France). Leur éventuelle utilisation thérapeutique, outre les problèmes éthiques qu'elle soulèverait, se heurte à des difficultés techniques, notamment le rejet immunitaire que leur transplantation susciterait chez un receveur. Voilà pourquoi certains chercheurs proposent de recourir au clonage thérapeutique. En transférant un noyau cellulaire issu d'un patient à traiter dans un ovule vidé de son propre noyau, on obtiendrait un «pseudo-œuf» doté du patrimoine génétique de ce patient. Chez l'animal, on parvient à initier le développement embryonnaire de tels «pseudo-œufs». Si l'on parvenait au même résultat chez l'homme – ce n'est pas le cas –, l'embryon obtenu (un clone) serait une source de cellules souches neutres sur le plan immunologique. Mais comment se garantir des dérives possibles dans l'utilisation de ces clones ?

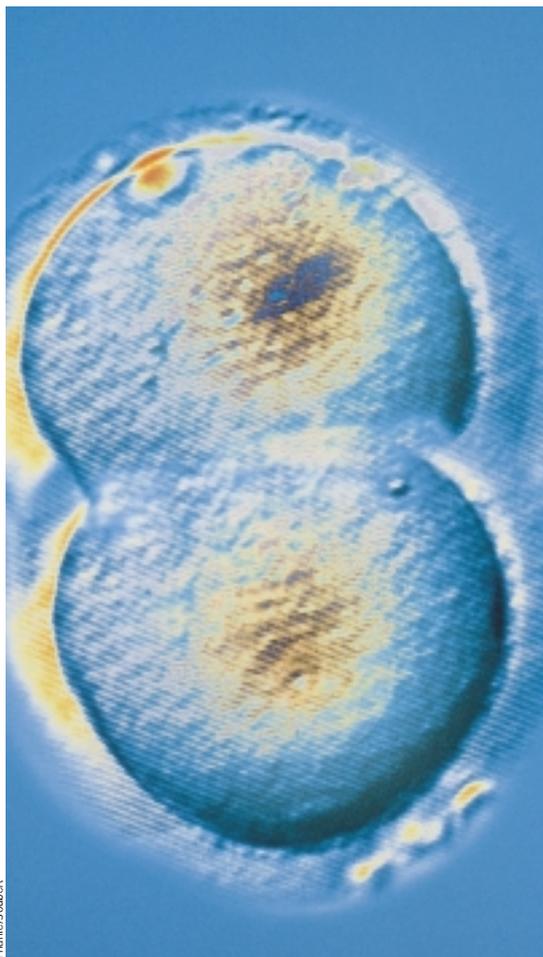
Glossaire

génétiquement une cellule souche ex vivo puis en la réinjectant chez le patient que l'on peut obtenir un tel effet thérapeutique», précise le Dr Moullier. «Dans tous les cas, l'instrument clé de la thérapie génique est le vecteur, c'est-à-dire le véhicule qui va se charger de conduire le gène au bon endroit et de contrôler son expression.» C'est à ce niveau que résident les principales difficultés de cette recherche mais aussi qu'ont lieu les progrès les plus décisifs. Les vecteurs sont généralement issus de virus que l'on a rendus inoffensifs en supprimant une partie de leur génome. Mais ce type de vecteur est souvent immunogène et donc susceptible de déclencher des réactions inflammatoires violentes. C'est pour cela que des recherches sur les méthodes de transfert de gène avec des vecteurs non viraux sont menées, grâce au soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale (voir pp. 16-17). Quant aux risques liés à une éventuelle dissémination du «gène médicament» dans l'espèce humaine, ils sont strictement jugulés. Seule la thérapie génique somatique, restreinte à l'être humain traité, est autorisée. «Nous vérifions scrupuleusement qu'aucune cellule germinale, spermatozoïde ou ovocyte, n'a été modifiée génétiquement, afin qu'aucune modification ne soit perpétuée dans la descendance du patient», conclut le Dr Moullier.

La thérapie cellulaire appliquée aux maladies du sang

Les composants du sang sont renouvelés tout au long de la vie à partir des cellules souches adultes de la moelle osseuse. Celles-ci pourraient donc être utilisées – certaines le sont déjà – pour guérir les maladies du système hématopoïétique⁽⁴⁾, comme les déficits immunitaires des «enfants bulle» (pathologies héréditaires) et les leucémies aiguës (pathologies acquises).

«La difficulté majeure de ce type de greffe est souvent liée aux problèmes d'incompatibilité immunitaire entre le donneur et le receveur», dévoile le Pr Marina Cavazzana-Calvo, du laboratoire de thérapie cellulaire et génique, à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris. «Des essais cliniques sont menés dans l'espoir de pallier les complications immunologiques éventuelles. Par exemple, nous étudions l'impact de la purification des cellules souches et de la sélection de populations lymphocytaires dépourvues d'effets néfastes pour le receveur.» Un autre sujet d'étude crucial est l'expansion des cellules souches hématopoïétiques. «Nous avons constaté que plus on manipule une cellule souche, plus on la différencie : elle perd alors la capacité de soutenir la fabrication à long terme des cellules sanguines. Il nous faut donc apprendre à amplifier ces



Cellules souches neuronales de souris différenciées sur un substrat adhésif, en microscopie optique.

cellules, afin de leur conserver leurs propriétés de prolifération et de repeuplement de la moelle osseuse. L'effet thérapeutique, qui perdure depuis maintenant quelques années chez certains «enfants bulle» ayant bénéficié d'une thérapie génique, est très encourageant, mais beaucoup d'efforts restent à fournir pour étendre ces résultats à d'autres pathologies», conclut le Pr Cavazzana-Calvo.

Un espoir de guérir le diabète

Le diabète de type 1 est dû à un défaut de production de l'insuline lié à la destruction des cellules bêta du pancréas (voir *Recherche & Santé* n° 84). Le seul traitement proposé aujourd'hui ...

3. Ce prix illustre le soutien actif apporté par la Fondation pour la Recherche Médicale à un projet de recherche particulièrement innovant, quel qu'en soit le domaine.

4. Qui assure l'hématopoïèse, c'est-à-dire la production continue et régulière des différentes lignées de cellules sanguines.

• **Clonage reproductif :** clonage effectué pour fabriquer une copie génétiquement identique d'un être vivant.

• **Clonage thérapeutique :** création de cellules souches embryonnaires à but thérapeutique par transfert du noyau d'une cellule différenciée dans un ovocyte énucléé.

• **Différenciation cellulaire :** apparition et développement progressif de propriétés ou de caractères distinctifs dans des cellules immatures, en vue d'une spécialisation fonctionnelle ou morphologique.

• **Gène :** segment de la molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique) du chromosome, codant une protéine.

• **Immunogène :** qui déclenche une réaction immunitaire.



... est palliatif et implique plusieurs injections quotidiennes d'insuline. Certes, depuis quelques années, on sait prélever des cellules pancréatiques *post mortem* et les greffer avec un certain succès aux patients. Mais il faut trois à dix donneurs pour un receveur et il est donc crucial de proposer des sources alternatives de cellules bêta. Dans cette optique, différentes stratégies sont à l'étude de par le monde. Le Dr Raphaël Scharfmann et son équipe (unité Inserm 457, hôpital Robert-Debré, Paris) cherchent à «récapituler» le développement normal du pancréas. «*Dans cet organe, des cellules progéniteurs se multiplient et se différencient en cellules productrices d'insuline. Il est fondamental de caractériser ces cellules progéniteurs que nous connaissons mal. Nous devons aussi identifier les facteurs qui promeuvent la multiplication et la différenciation cellulaires*», explique le Dr Scharfmann. Ces recherches sont menées sur des modèles murins (souris) et sur un modèle reconstitué du pancréas humain : «*Nous avons greffé des cellules pancréatiques humaines immatures à des souris et réussi à générer ainsi des cellules bêta matures humaines capables de réguler la glycémie de la souris. Les connaissances acquises grâce à ce modèle seront ensuite transférées chez l'homme et devraient nous permettre de progresser dans la conception d'une approche de thérapie cellulaire efficace.*»

Combattre la dégénérescence des neurones

L'amyotrophie spinale est une dégénérescence des neurones moteurs de la moelle épinière entraînant une paralysie et une atrophie musculaire. Le Dr Judith Melki et son équipe (laboratoire Inserm de neurogénétique moléculaire du

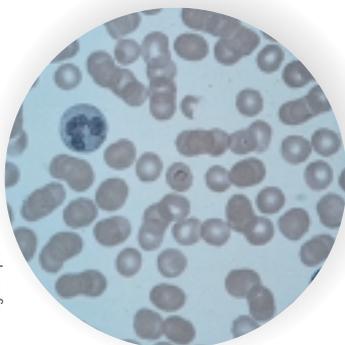


Phanier/Raguet

Cultiver des cellules souches nécessite des précautions sanitaires très strictes.

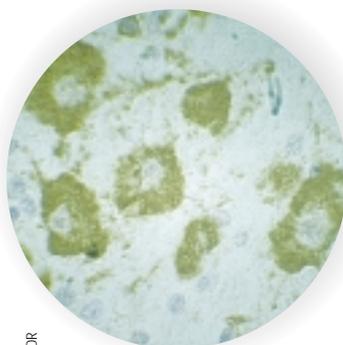
Génopôle d'Evry) ont identifié en 1995 le gène responsable de cette maladie incurable et souvent mortelle, et mis au point depuis un an des modèles animaux de la maladie. «*Nous pouvons de cette manière appréhender plus finement la physiopathologie de cette affection et nous engager désormais sur des projets de recherche thérapeutique, grâce, entre autres, au soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale*», commente le Dr Melki.

De nombreuses stratégies thérapeutiques sont à l'étude. L'une d'elles repose sur les capacités, récemment identifiées, des cellules souches dérivées de la moelle osseuse à engendrer des cellules musculaires ou neuronales. «*Nous testerons le bénéfice thérapeutique éventuel de la repopulation musculaire et neuronale en collaboration avec le Pr Cavazzana-Calvo et le Pr Fischer.*» En parallèle, les scientifiques ont développé des outils pour réexprimer, chez les modèles, une copie normale de la protéine, afin de savoir si celle-ci permet une stabilisation, voire une récupération fonctionnelle, des cellules malades et si oui, à quel stade de la maladie. «*Le résultat de ces expériences conditionnera les stratégies thérapeutiques : réparation, à l'aide notamment de la thérapie génique, ou remplacement des cellules déficientes, grâce à la thérapie cellulaire*», conclut le Dr Melki. ■



CNRI/Kage/Okapia

Frottis sanguin. Les différents types de cellules sanguines observés ont une même origine.



DR

Motoneurones spinaux : marquage (en vert) de la protéine produite par le gène de l'amyotrophie spinale.

Thérapies génique et cellulaire : aspects éthiques

Comme toute pratique médicale innovante, la thérapie génique et la thérapie cellulaire exigent une attention éthique particulière.

L'avis de **Noëlle Lenoir**, avocate au cabinet Herbert Smith, conseiller d'Etat et ancien membre du Conseil constitutionnel (1992-2001). Elle a présidé le Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies (GEE) auprès de la Commission européenne jusqu'en mars 2002.

Le GEE, bien que placé auprès de la Commission européenne, est une instance consultative indépendante. Il est pluraliste et pluridisciplinaire et rend ses avis à la majorité de ses douze membres. Saisi par le président de la Commission, éventuellement à la demande du Parlement européen ou du Conseil des ministres, le GEE peut aussi se saisir lui-même. Il a rendu depuis l'origine une quinzaine d'avis, dont certains touchent directement ou indirectement à la thérapie génique.

Dans un premier avis, en 1994, le GEE relève l'intérêt du concept de la thérapie génique pour soigner certaines maladies, tout en émettant des doutes sur son efficacité. Compte tenu des risques liés à l'utilisation de vecteurs viraux, il demande de réserver les expériences de thérapie génique aux cas les plus graves et sans traitement alternatif possible. Il suggère aussi de ranger les produits de thérapie génique parmi les «médicaments orphelins»*. Enfin, le GEE considère que la thérapie germinale, qui modifie le patrimoine génétique des cellules reproductrices, est «en l'état» éthiquement inacceptable. C'est conformément à cet avis que le programme de recherche de l'Union européenne prévoit d'en interdire le financement.

En 2000, dans un deuxième avis relatif aux cellules souches humaines, le GEE est plus optimiste quant aux débouchés de l'utilisation de ces cellules dans le cadre de la future médecine régénérative. Il incite l'Europe à financer la recherche sur les cellules adultes car celle-ci ne pose pas de problème éthique. Mais, très délicate, elle est moins attrayante pour les industries que la recherche sur des cellules fœtales ou embryonnaires. L'Europe, selon le GEE, ne doit cependant pas «rater le coche» de la recherche sur les cellules embryonnaires et doit donc aussi s'investir dans ce champ. La seule restriction concerne le clonage «thérapeutique». Le GEE l'estime prématuré. D'une part, la fabrication d'embryons humains par clonage nécessiterait, en l'état des connaissances, de faire appel à des réseaux de donneuses d'ovules; d'autre part, en l'absence de consensus sur le statut de l'embryon dans les Etats membres, il est préférable que l'Union n'interfère pas dans le difficile débat sur «l'instrumentalisation de l'embryon». Il reste que le libre marché paraît exclure, selon le GEE, de faire obstacle aux importations et exportations de cellules souches au sein de l'Europe; le Parlement vient ainsi d'autoriser ces importations alors même que la loi allemande interdit formellement toute recherche sur l'embryon.

Le message du GEE est clair : tout ce qui touche à la manipulation de l'embryon comme source d'une matière première presque industrielle ne peut se concevoir sans un large débat public en Europe : fort opportunément, il est actuellement engagé.

* Un médicament est dit orphelin si sa viabilité commerciale n'est pas assurée du fait de l'étroitesse du marché potentiel.



« Le GEE est optimiste quant aux débouchés de l'utilisation des cellules souches humaines dans le cadre de la future médecine régénérative. »



THÉRAPIE CELLULAIRE ET THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

Avec le concours du Dr Eric Souied, Centre universitaire ophtalmologique de Créteil, et du Dr Jean-Michel Vicat, Inserm U.318, CHU de Grenoble.

Thérapie génique : des méthodes non virales

Les progrès de la thérapie génique sont intimement liés à ceux des méthodes de transfert des gènes. Les vecteurs viraux déclenchent parfois des réactions immunitaires aux conséquences dramatiques. Des chercheurs se penchent sur les techniques de transfert non virales.

Les dystrophies rétiniennes héréditaires sont des affections dégénératives qui touchent environ 1 personne sur 4 000 en France, explique le Dr Eric Souied. La thérapie génique est une voie de recherche privilégiée pour ces affections, dont on a identifié les gènes responsables, et pour lesquelles on ne dispose actuellement d'aucune autre ressource thérapeutique.»

L'adénovirus, un vecteur viral

Dans la plupart des premières études qui ont été menées sur ce sujet, le vecteur utilisé était un adénovirus, c'est-à-dire un virus dont le génome est constitué d'ADN. Mais un tel vecteur présente de nombreux inconvénients – il est en particulier toujours susceptible de déclencher des réactions inflammatoires indésirables. «C'est pour ces raisons que nous avons choisi d'expérimenter, avec le soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale, une technique de transfert de gènes vers la rétine à l'aide de vecteurs non viraux.» Cela a été réalisé sur un modèle animal

qui présente la même atteinte génétique et la même dégénérescence rétinienne qu'une forme humaine de rétinite pigmentaire.

Le plasmide, un vecteur non viral

C'est un plasmide ⁽¹⁾ – une molécule d'ADN circulaire capable de se répliquer de manière indépendante – qui a été choisi pour véhiculer le «gène médicament». Une nouvelle technique permettant de transférer l'ensemble «gène médicament»-plasmide a été mise au point. Il s'agit de l'iontophorèse, qui consiste à faire diffuser des particules au travers de tissus et de membranes cellulaires à l'aide d'un courant électrique faible. «Elle présente l'avantage d'être non invasive», souligne le Dr Souied. «Nous avons tout d'abord démontré l'efficacité du transfert d'un gène à l'aide d'un plasmide et par iontophorèse dans la rétine. Nous sommes maintenant dans une seconde phase, qui vise à guérir des souris atteintes de rétinite pigmentaire à l'aide de cette technique. Nous avons bon espoir de pouvoir proposer un jour une stratégie équivalente pour soigner les dystrophies rétiniennes humaines», annonce le Dr Souied.

La thérapie génique sans vecteur

Pourquoi ne pas essayer de se passer tout simplement de vecteur ? L'injection d'ADN «nu» dans les tissus a été testée. Malheureusement, sans vecteur, l'entrée spontanée d'un «gène médicament» dans les cellules est un événement sporadique et ce procédé, de par sa faible efficacité, ne peut avoir d'effet thérapeutique. Les chercheurs étudient donc les moyens d'augmenter la perméabilité de la cellule à l'ADN. Le Dr Jean-Michel Vicat a été l'un des premiers à expérimenter l'électrotransfert. Il a bénéficié pour ce travail du soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale dans le laboratoire du Dr François Berger (unité Inserm 318, CHU Michallon, Grenoble). «L'électrotransfert consiste à appliquer un faible courant électrique permettant à l'ADN de passer à travers la membrane cellulaire, décrit le Dr Vicat. Nous avons prouvé l'efficacité de cette technique pour le transfert de gènes dans le muscle de la souris.» L'équipe du Dr Berger a poursuivi cette étude et s'appête à mener un essai clinique.

«Nous souhaitons utiliser l'électrotransfert pour réaliser des thérapies géniques anticancéreuses chez l'homme, notamment contre les tumeurs cérébrales.»



Vol/Carcano

L'équipe du Dr Berger (à gauche) effectue des recherches sur l'électrotransfert, qui augmente la perméabilité des cellules aux «gènes médicaments».

Envisager un traitement pour l'homme

«Nous souhaitons utiliser l'électrotransfert pour réaliser des thérapies géniques anticancéreuses chez l'homme. En effet, nous espérons faire produire par les cellules musculaires un facteur anti-angiogénique. Celui-là empêchera la vascularisation

des tumeurs et provoquera ainsi leur asphyxie», explique le Dr Berger. Pour lutter spécifiquement contre les tumeurs cérébrales (glioblastomes), les chercheurs adaptent la technique d'électrotransfert au cerveau. «Nous allons prochainement publier les résultats

que nous avons obtenus avec cette technique chez le rongeur», annonce le Dr Berger (2). Les conditions d'application d'un courant électrique dans le cerveau humain ont déjà été mises au point, notamment pour le traitement par électrostimulation

des symptômes de la maladie de Parkinson. «L'utilisation de notre technique pour traiter les glioblastomes humains est donc tout à fait envisageable», estime le scientifique. ■

*1 - Les plasmides, qui portent un petit nombre de gènes, sont hébergés naturellement dans certaines bactéries.
2 - Publication prévue pour mai 2002 dans Human Gene Therapy.*



THÉRAPIE CELLULAIRE ET THÉRAPIE GÉNIQUE

Avec le concours de **Francis Rembert**, président de l'association nationale IRIS, et du **Pr Alain Fischer**, chef du service d'immunologie-hématologie pédiatrique à l'hôpital Necker-Enfants malades (Paris).

Les déficits immunitaires héréditaires

En France, 1 enfant sur 5 000 naît avec un déficit immunitaire héréditaire (DIH). En tout, plus de 3 000 patients sont ainsi exposés à des complications infectieuses et immuno-pathologiques. Depuis quelques années, l'amélioration des traitements existants et le développement de nouvelles thérapies, dont la thérapie génique, sont source d'espoir pour les patients et leurs familles.

L'association IRIS

Créée en 1998 à l'initiative de parents et dotée d'un conseil scientifique, l'association IRIS mène un travail d'information en direction des patients et des familles, des équipes médicales, du grand public et des pouvoirs publics.

Prévention

Les apports du conseil génétique

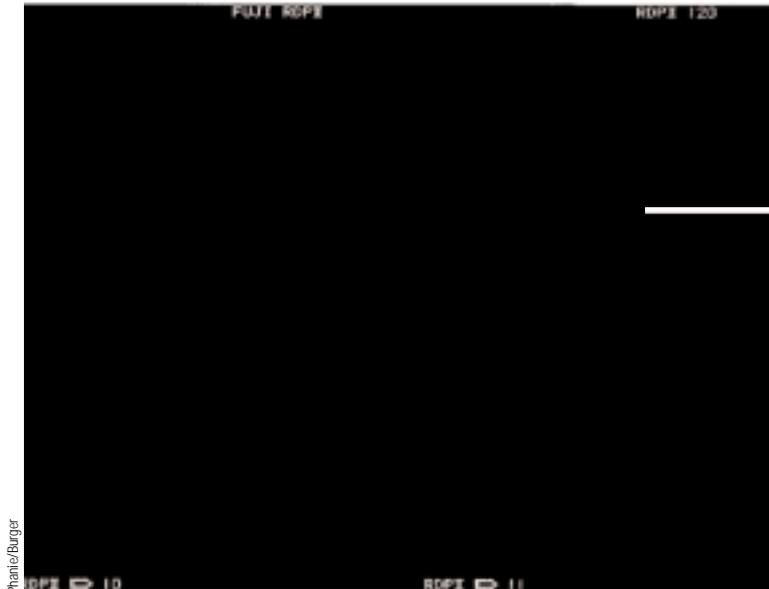
Les bases génétiques et moléculaires d'un grand nombre de déficits immunitaires héréditaires ont été identifiées. Ces informations ont un triple intérêt car elles offrent la possibilité de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie, d'envisager de nouvelles thérapeutiques (dont la thérapie génique) mais aussi d'établir un diagnostic précis. Les outils diagnostiques qui ont été développés facilitent grandement le conseil génétique pré ou post-implantatoire proposé aux familles dites «à risque» par le médecin qui suit la grossesse.

Traitements

Les stratégies actuelles

Différentes stratégies sont mises en œuvre pour pallier l'inefficacité des anticorps fabriqués par l'organisme du patient. On recourt aux antibiotiques et à des perfusions d'immunoglobulines, acteurs clés du système de défense de l'organisme. Quand le déficit immunitaire du patient est trop sévère, et en fonction de son évolution, il est parfois nécessaire d'effectuer une thérapie cellulaire : la greffe de moelle osseuse, en cas de succès, peut s'avérer curative. Cependant, il s'agit d'un traitement lourd (chimiothérapie, isolement en «bulle» stérile...) et sa réussite n'est pas assurée, même quand le degré de compatibilité existant entre le donneur de moelle et le receveur est optimal.

Phamie/Caro



Phamie/Burger

Phamie/Voisin

ditaires au quotidien

Thérapie génique

Un succès porteur d'espoir

On doit au Pr Alain Fischer et à son équipe une formidable avancée scientifique avec le traitement par thérapie génique, pour la première fois au monde, de quatre «enfants bulle» atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère de type gamma-c (γ -c). Une copie normale du gène déficient a été transférée dans des cellules immatures des patients et elle assure, depuis quelques années maintenant, la fonction vitale qui faisait défaut. Ce succès médical ne doit malheureusement pas faire oublier que la pérennité du bénéfice thérapeutique obtenu n'est pas garantie et que pour la majorité des déficits immunitaires héréditaires cette technique n'est pas encore envisageable.

Au quotidien

L'infection, un risque majeur

A ce jour, une centaine de déficits immunitaires héréditaires différents ont été répertoriés. Ces maladies sont pour la plupart sévères, et certaines évoluent souvent vers des complications fatales. Elles résultent de la défaillance d'un ou de plusieurs gènes, entraînant un dysfonctionnement du système immunitaire. Les patients souffrent d'infections aiguës plus ou moins graves et sont particulièrement sensibles aux maladies infectieuses. Il convient donc de limiter le risque infectieux par des mesures simples (surveiller l'hygiène, limiter au minimum les contacts avec des porteurs d'infection, protéger le patient des intempéries...). C'est la vie de toute la famille qui est «chamboulée» quand l'enfant manque fréquemment l'école ou doit faire de nombreux et parfois longs séjours à l'hôpital. Autant que faire se peut, la scolarité doit être maintenue, y compris à domicile. Dans les cas les plus sévères, les enfants doivent vivre dans un milieu stérile, sans aucun contact direct avec l'air ambiant ou avec d'autres personnes. Un suivi psychologique et affectif est proposé à ces «enfants bulle». En rendant leur environnement plus varié et plus attrayant (jouets, visites...), on adoucira leur maladie.

Adresses utiles

• IRIS
(Immunodéficiences héréditaires, recherche, information, soutien) :
39 bis, route de Paris
55100 Verdun
Tél. : 03 29 83 48 34

PLATE-FORME
MALADIES RARES

• Service
Allô-gènes
Marie-Louise Briard,



hôpital Broussais :
96, rue Didot
75014 Paris
Tél. : 08 01 63 19 20
www.allo-genes.org

• Alliance
maladies rares,
Françoise Antonini
13, place de Rungis
75013 Paris
Tél. : 01 44 16 22 79

• Etablissement français
des Greffes (EfG) :
5, rue Lacuée
75012 Paris
Tél. : 01 44 67 55 50

• Institut national
de la transfusion
sanguine (INTS) :
6, rue Alexandre-Cabanel
75739 Paris Cedex 15
Tél. : 08 01 150 150
3614 don du sang



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.

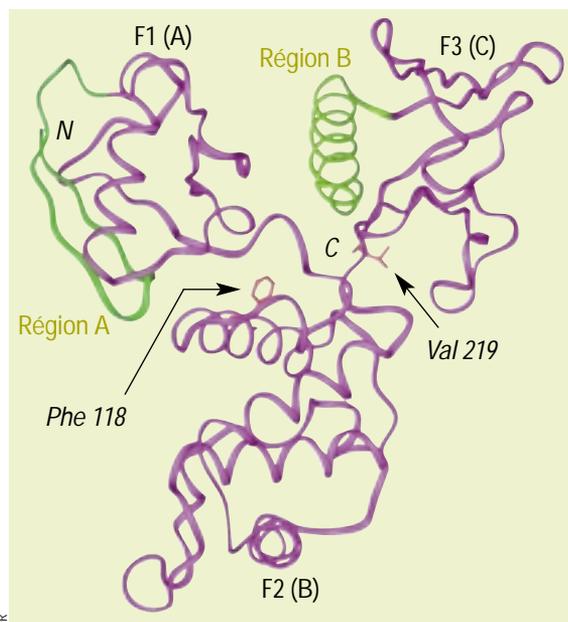
Un faux pli dans une protéine peut-il induire une tumeur du système nerveux ?

La neurofibromatose de type 2 (nf2) est une maladie héréditaire qui prédispose à l'apparition de tumeurs bénignes du système nerveux. Les plus fréquentes, baptisées schwannomes, siègent à la racine des nerfs crâniens ou rachidiens. D'autres tumeurs plus rares, les méningiomes, atteignent les méninges qui enveloppent le système nerveux central. Les signes de la maladie (maux de tête, troubles sensoriels ou sensitifs, douleurs...) et ses complications varient avec la localisation des tumeurs. Des mutations du gène *nf2* sont à l'origine de cette affection, qui se transmet sur le mode dominant (elle se manifeste dès lors qu'on hérite d'une seule copie du gène défectueux). Des mutations spontanées sont par ailleurs associées aux cas sporadiques de schwannome – 3 000 par an en France – ou aux tumeurs de la plèvre induites par l'amiante. Le gène *nf2* «sain» serait un suppresseur de tumeur, son altération provoquant la cancérogenèse. Comment ? C'est ce que l'on cherche

à découvrir au laboratoire de génétique des tumeurs dirigé par le Pr Gilles Thomas (Inserm U.434, CEPH Fondation Jean-Dausset). Dans cette unité, Estelle Brault s'est attachée plus particulièrement à l'étude de la schwannomine, produit du gène *nf2*. Ses travaux, menés sous la direction de Laurence Gouttebroze, avec le soutien

de la Fondation pour la Recherche Médicale, lui ont permis d'identifier un domaine structural de la schwannomine stable et compact. Estelle Brault a démontré que cette structure est altérée par des mutations responsables de la neurofibromatose de type 2 – elle présente un «faux pli». Les protéines mutantes correspondantes

ne sont plus correctement localisées à l'intérieur de la cellule et ne sont plus capables d'interagir avec une protéine filamentueuse, l'actine F. Ces résultats, publiés en mai 2001 dans la revue *Journal of Cell Science*, ont ouvert la voie à de nouvelles recherches sur les fonctions de la schwannomine. Mieux les connaître permettrait sans doute d'explicitier le processus de genèse des tumeurs.



Modèle de la structure tridimensionnelle de la schwannomine, produit de l'expression du gène *nf2*.

Choc septique : des enzymes de la paroi vasculaire impliquées

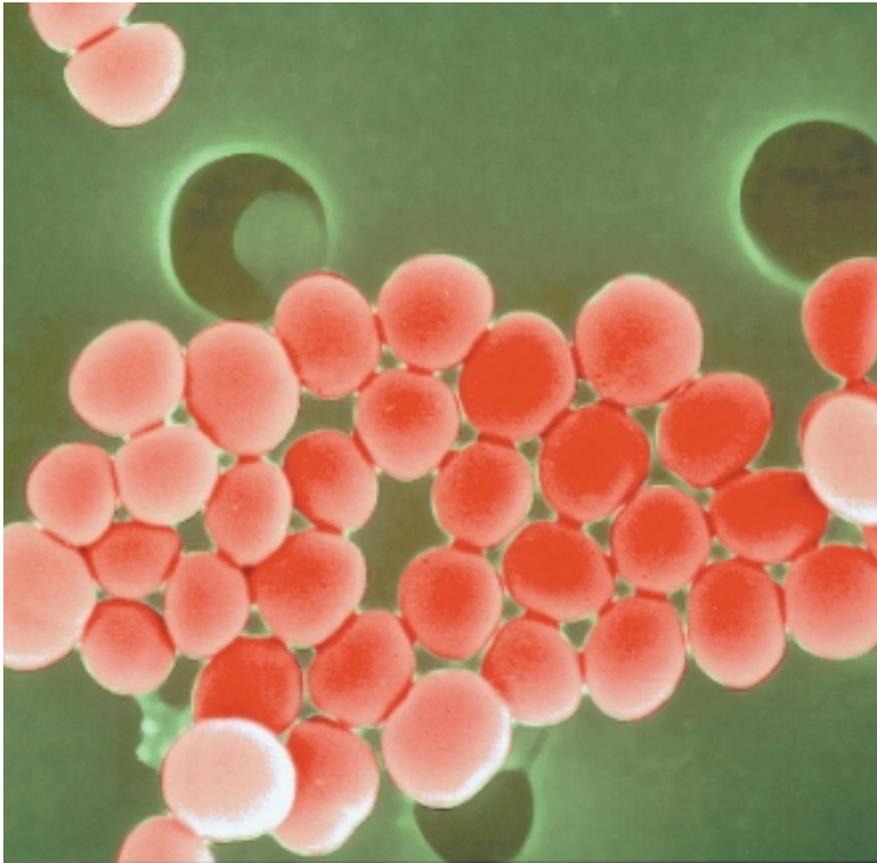


Photo: CME/ABC-UCBL

Les staphylocoques, ici observés au microscope à balayage électronique, agents d'infections bactériennes sévères, sont particulièrement résistants aux antibiotiques.

Certains malades des services de réanimation présentent des infections bactériennes généralisées qui conduisent à un état de choc septique, c'est-à-dire à une insuffisance circulatoire aiguë avec arrêt de fonctionnement des organes et baisse de la pression artérielle, pouvant aboutir au décès. Face à ces patients, les médecins sont souvent démunis : il faudrait faire remonter leur pression artérielle pour pouvoir ensuite les traiter par antibiotiques. Or, ils sont insensibles aux médicaments hypertenseurs. «Lors de ces infections, la toxine libérée dans l'organisme par les bactéries stimule une enzyme, la NO synthase

inductible, qui accroît la production de monoxyde d'azote (NO), un puissant vasodilatateur⁽¹⁾. Nous avons montré récemment que, chez les patients en état de choc septique, la NO synthase inductible est stimulée dans la paroi des vaisseaux, où la production accrue de NO fait baisser la pression artérielle. Une augmentation de la sensibilité des vaisseaux aux substances vasoconstrictrices⁽²⁾ tente de compenser cette baisse, et tant que la balance entre ces deux mécanismes se maintient, l'organisme arrive à faire face. Si l'équilibre se rompt en faveur de la production de NO, la baisse de la pression artérielle devient vite irréversible», explique le Dr Ramarosan Andriantsitohaina,

du laboratoire de pharmacologie de la faculté de pharmacie de Strasbourg. D'autres substances, les prostaglandines vasodilatatrices, sont également produites en excès lors du choc septique par une autre enzyme, la cyclo-oxygénase inductible ou COX2. Là aussi, une sensibilité accrue des vaisseaux aux substances vasoconstrictrices tente de contrebalancer ce mécanisme. Grâce à la Fondation pour la Recherche Médicale, Antonia Tabernero a étudié, sous la conduite du Dr Andriantsitohaina, si ce mécanisme était limité aux états de choc septique ou commun à d'autres maladies inflammatoires généralisées, comme les hépatites fulminantes ou chroniques, ou des pathologies locales, comme la maladie de Crohn. Dans les hépatites chroniques et fulminantes, on retrouve une augmentation de la production de NO et de prostaglandines vasodilatatrices dans les artères, plus forte dans l'hépatite fulminante que dans l'hépatite chronique. L'organisme tente, ici aussi, de compenser la baisse de pression par l'augmentation du travail cardiaque et de la résistance des vaisseaux. La situation est différente dans la maladie de Crohn, inflammation limitée aux intestins, où la libération de NO s'accompagne cette fois de celle de prostaglandines vasoconstrictrices. L'enjeu : mettre au point, notamment à l'aide de souris génétiquement modifiées, des inhibiteurs réellement sélectifs de la NO synthase et de la COX2, ce qui permettrait de bloquer leur effet délétère au cours du choc septique, le temps de juguler l'infection bactérienne.

1. Qui augmente le diamètre intérieur des vaisseaux.
2. Qui diminue le diamètre intérieur des vaisseaux.

Améliorer la tolérance aux greffes de rein

Affection répandue, l'insuffisance rénale est liée à l'incapacité des reins à assurer leurs fonctions d'épuration. La dialyse permet de pallier les déficits graves mais la greffe d'un rein – issu parfois d'un donneur familial vivant, plus souvent d'un donneur décédé – est nécessaire à la reprise d'une vie normale. Un traitement immunosuppresseur permet alors de limiter le rejet du greffon. «*Mais, explique le Dr Jean-Pierre Benamenyo, une détérioration progressive des fonctions du greffon peut survenir, en particulier du fait d'épisodes de rejet.*» Ce pédiatre,

qui exerçait auparavant à Saint-Petersbourg (Russie), poursuit maintenant en France l'étude des facteurs génétiques intervenant dans la fréquence et la sévérité du rejet. Grâce au soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale, il a été accueilli à l'hôpital Necker-Enfants malades de Paris, dans l'équipe du Dr Corinne Antignac⁽¹⁾ (Inserm U.423 dirigée par le Dr Gubler). Son étude porte sur le polymorphisme⁽²⁾ des gènes des cytokines, messagers chimiques de la réponse immunitaire et du système biologique complexe «*rénine-angiotensine*»⁽³⁾. Après avoir constitué une banque

d'échantillons d'ADN prélevés chez les enfants greffés ou chez leurs parents, le Dr Benamenyo poursuit le traitement statistique des données. Les premiers résultats suggèrent un rôle néfaste de l'allèle «*dd*» de la rénine. A terme, il s'agit d'adapter le traitement immunosuppresseur au «*profil génétique*» de chacun.

1. Lauréate du Prix de la Recherche Médicale en 2000, qui illustre le soutien actif apporté par la Fondation pour la Recherche Médicale à un projet de recherche particulièrement innovant, quel qu'en soit le domaine.

2. Ensemble des différentes formes (ou allèles) que peut revêtir un même gène.

3. La rénine est une enzyme rénale initiant le processus de formation de l'angiotensine, substance agissant sur les systèmes nerveux et hormonal, et ayant pour effet principal l'élévation de la pression artérielle.



Le Dr Benamenyo (à gauche) et le Dr Antignac sont sur la piste d'un traitement contre l'insuffisance rénale qui pourrait s'adapter au profil génétique de chacun.

Insuffisance cardiaque : un nouveau pas



CNRS/Ph. Chitt

L'endothélium filtre les substances susceptibles de passer du sang vers les organes.

L'insuffisance cardiaque – incapacité du cœur à assumer ses fonctions – est une complication fréquente des maladies cardio-vasculaires,

à l'origine de nombreux décès. Elle se caractérise par un dysfonctionnement endothélial (l'endothélium est constitué d'une fine couche de cellules tapissant la paroi interne des vaisseaux sanguins) qui se traduit par une altération de la dilatation vasculaire. Médiateur chimique majeur de ce trouble, le monoxyde d'azote (NO) pourrait voir sa libération diminuée, consécutivement à la diminution chronique du débit sanguin. Au sein de l'EPI Inserm 9920 de Rouen, le projet de Corinne Devaux, soutenu par la Fondation pour la Recherche Médicale, vise à mettre au jour les mécanismes sous-jacents aux modifications de la fonction

endothéliale vasculaire. Dans un modèle d'insuffisance cardiaque chez le rat, une élévation chronique localisée du débit sanguin au niveau périphérique a permis d'évaluer *in vivo* les effets de l'augmentation de ce flux sur la libération de NO. Cette augmentation restaure la dilatation dépendant du NO, ce qui confirme que l'altération de la fonction endothéliale pourrait être en partie due à la diminution de la libération de NO induite par la baisse du flux sanguin. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques fondées sur l'amélioration de la fonction endothéliale.

Détruire les tumeurs profondes par ultrasons

Dans l'unité Inserm 556, l'équipe «ultrasons de haute intensité» dirigée par le Pr Dominique Cathignol se consacre à la mise au point de procédés thérapeutiques destinés au traitement local des tumeurs, reposant sur la focalisation des ultrasons. Ses études partent d'un constat : en se propageant dans l'organisme, les ultrasons sont absorbés et transformés en chaleur. Le laboratoire a donc mis au point une «lentille acoustique» qui focalise la chaleur produite par les ultrasons et qui, couplée à un échographe ultrasonore, la dirige en un point donné. Toutes les cellules situées dans la zone de focalisation sont ainsi nécrosées, en épargnant les tissus sains qui les entourent. Si la tumeur est plus grosse que la tache focale (5 à 6 mm de longueur sur 2 à 3 mm de diamètre), l'opération est répétée en déplaçant la source d'ultrasons. Aujourd'hui, ce procédé est au point pour le traitement des cancers de la prostate. Le laboratoire



Marc Carbonare

Au sein de l'unité du Pr Chapelon (à gauche), l'équipe du Pr Cathignol (à droite) a mis au point un procédé thérapeutique utilisant les ultrasons.

poursuit ses recherches sur l'animal en vue d'adapter ce procédé aux organes plus profonds (foie, rein). Pour cela, il est nécessaire d'utiliser un amplificateur qui, en augmentant la puissance des ultrasons jusqu'à plusieurs kilowatts, permet d'atteindre

un organe situé jusqu'à 16 cm de profondeur. C'est pour cet amplificateur, appareil indispensable pour passer aux essais cliniques sur l'homme, que la Fondation pour la Recherche Médicale a accordé à ce laboratoire une subvention exceptionnelle.

Dans l'intimité de la cellule : une véritable usine mise au jour par l'imagerie microscopique

Favoriser l'émergence de techniques pionnières pour visualiser *in vivo* des molécules, suivre les réactions biologiques au cœur même des cellules, sur les tissus vivants, voire dans l'organisme entier..., pour comprendre, prévenir, guérir : tel est le défi relevé par la Fondation pour la Recherche Médicale.

Au millième de milliardième de seconde... Pléiades : ce joli nom désigne un système de microscopie par fluorescence permettant de visualiser des réactions intracellulaires. «*Certaines molécules sont rendues fluorescentes sans léser la cellule. Eclairées par rayon laser, elles émettent une lumière extrêmement brève, de l'ordre du millième de milliardième de seconde ! Lorsqu'une molécule fluorescente se lie à une autre, cette émission est modifiée. Couplé à un ordinateur, le microscope à fluorescence permet de repérer ces modifications in vivo*», explique

le Dr Maïté Coppey, de l'Institut Jacques-Monod à Paris. Détecter et analyser ces signaux implique l'utilisation d'outils exceptionnels. D'où la construction du prototype Pléiades, doté d'un détecteur très sophistiqué. «*Nous allons pouvoir étudier en temps réel l'interaction de deux molécules ou suivre le devenir d'une molécule dans la cellule.*» Mis à la disposition de plusieurs équipes médicales, cet équipement financé grâce à la Fondation pour la Recherche Médicale servira entre autre tâche à étudier la régulation de l'expression des gènes et l'organisation spatio-temporelle des chromosomes lors du développement embryonnaire ou au cours d'une pathologie.

«Voir» la signalisation membranaire Au Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, le Dr Didier Marguet utilise quant à lui un microscope à fluorescence

confocal. «*Nous étudions l'interaction des protéines avec la membrane des cellules lors d'événements de signalisation, importants en immunocancérologie. Après avoir marqué une molécule avec une protéine fluorescente non toxique, la GFP, nous analysons sa diffusion dans la membrane au cours du temps,*

Repérer les modifications cellulaires *in vivo*

explique le chercheur. *En balayant ligne par ligne la cellule vivante avec un minuscule rayon laser, nous enregistrons son image. Puis nous sélectionnons un compartiment cellulaire pour y mesurer, dans un petit volume et au milliardième de seconde, les fluctuations de fluorescence émise. Le module de détection de ces fluctuations, financé par la Fondation pour la Recherche Médicale, fournit des données brutes qui sont ensuite analysées par ordinateur.*» On peut ainsi suivre, par exemple, les réorganisations de la membrane cellulaire sous l'effet d'un signal. Avec l'espoir de pouvoir, un jour, modifier ces interactions et peut-être le destin de la cellule.

Un super-ordinateur pour suivre l'infection Le plateau technique du Centre d'imagerie microscopique de l'Institut Pasteur compte trois microscopes à coupes optiques temps réel. «*Cet équipement d'imagerie dynamique en 3 dimensions comporte aussi un système "à déconvolution" qui peut reconstruire, par soustraction des signaux, une image nette pour chaque plan de profondeur. Ce matériel à très haute fréquence permet d'étudier avec une très bonne résolution des processus dynamiques très rapides sur des cellules ou tissus vivants*», précise le Dr Olivo-Marin, responsable du projet. Grâce au marquage des molécules par fluorescence, il sera possible d'étudier *in vivo* les interactions de micro-organismes pathogènes



David Carr

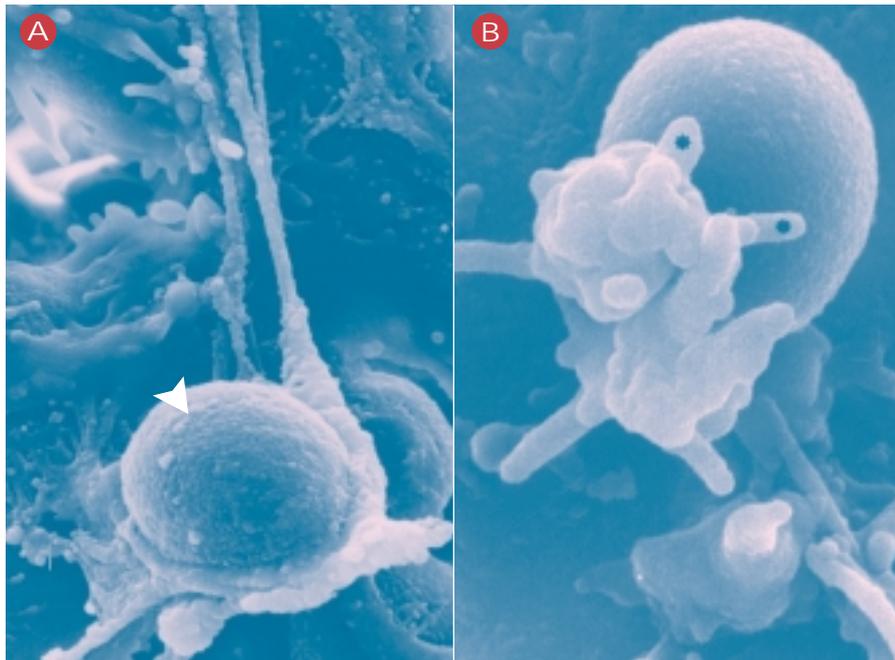
Grâce au système Pléiades, l'équipe du Dr Coppey observe le cœur des cellules vivantes.

avec les cellules hôtes, et de tester des molécules susceptibles de bloquer leur pénétration. «Cet équipement demandait une capacité de calcul et de traitement de l'image considérable, donc l'acquisition d'un super-ordinateur.» Consciente de l'enjeu, la Fondation pour la Recherche Médicale a décidé de le financer.

Un microscope «maison» pour le cerveau
La Fondation a également aidé le Pr Serge Charpak (Ecole supérieure de physique et chimie, Paris) à créer un prototype encore expérimental de «microscope biphotonique» pour étudier en profondeur l'activité cérébrale. «Nous marquons par fluorescence une cellule nerveuse ou un capillaire cérébral précis et suivons les variations d'activité ou de flux sous l'effet d'un stimulus pour comprendre comment l'activation des neurones provoque un changement du flux vasculaire», explique-t-il. Ce mini-microscope «maison» envoie, par une fibre optique, un rayon laser infrarouge qui excite la molécule marquée, puis capte la fluorescence émise par la cellule. «Nous pouvons ainsi voir les globules rouges se déplacer ou des molécules fluorescentes passer la paroi vasculaire, mais pas encore à une profondeur satisfaisante. Si ce prototype aboutit, il permettra d'étudier in vivo le passage de médicaments à travers la barrière hémato-encéphalique et leur effet sur la circulation cérébrale.»

Un projet commun avec les équipes dirigées par le Pr Charnay (Ecole normale supérieure de Paris), qui viennent aussi d'être dotées par la Fondation pour la Recherche Médicale d'un microscope à déconvolution pour l'étude des interactions dynamiques entre molécules biologiques. Un point commun à ces nouvelles techniques d'imagerie cellulaire : elles seront très vite indispensables à toutes les spécialités médicales et utilisées dans tous les types de pathologies : infectieuses, neurologiques, cancéreuses...

Une piste pour la dissémination des candidoses



On observe l'interaction entre *Candida albicans* et les plaquettes sanguines. En A, la flèche montre une spore de levure autour de laquelle s'étale une plaquette sanguine. En B, après fixation sur la spore de *Candida albicans*, les plaquettes émettent des prolongements (pseudopodes).

Appartenant à la flore microbienne du système digestif, *Candida albicans* est une levure non pathogène chez l'individu sain. Chez des personnes présentant un déficit immunitaire, elle peut en revanche proliférer et envahir les muqueuses. Plus rarement, les levures essaient dans l'organisme via la circulation sanguine en provoquant des affections plus graves, les candidoses disséminées, avec atteinte des viscères, de l'œil, du cerveau... Au laboratoire de parasitologie-mycologie de la faculté de pharmacie d'Angers, l'équipe dirigée par le Pr Raymond Robert travaille sur les mécanismes de la physiopathologie des candidoses. Sous sa direction, Sandrine Nail-Billaud a montré chez la souris que les plaquettes sanguines, ces petites cellules qui

interviennent dans la coagulation et dans le maintien de l'intégrité de la paroi des vaisseaux, interagissent avec *Candida albicans*. S'agit-il d'un mécanisme protecteur ou pathologique ? Avec le soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale, Sandrine Nail-Billaud a démontré que, selon les espèces de *Candida*, l'interaction avec les plaquettes pouvait favoriser la dissémination (c'est le cas pour *Candida albicans*) ou au contraire protéger l'hôte (c'est le cas pour *Candida glabrata*). Ces travaux pourront permettre, après identification, chez *Candida albicans*, du gène codant la protéine responsable de l'interaction avec les plaquettes, d'envisager de nouvelles techniques thérapeutiques. Ce gène pourrait en effet servir de cible pour un nouveau type de médicament antifongique.

Maladie rare : l'adrénoleucodystrophie

Restaurer le métabolisme des acides gras

L'adrénoleucodystrophie est la plus fréquente des pathologies génétiques de la myéline. Le gène en cause a été identifié voilà près de dix ans mais le mécanisme de la maladie reste mal compris. Encore lointaines, de nouvelles perspectives thérapeutiques commencent malgré tout à se dessiner.

L'adrénoleucodystrophie est une maladie génétique métabolique due à une mutation d'un gène sur le chromosome X. Elle provoque une dégénérescence de la myéline – la substance blanche du cerveau, de la moelle épinière et de la gaine des nerfs – associée à une accumulation des lipides de la famille des acides gras à très longue chaîne (AGTLC) dans toutes les cellules de l'organisme.

Population et symptômes
La maladie existe sous deux formes. La forme cérébrale touche 1 garçon sur 15 000 : chez les enfants âgés de cinq à dix ans apparaissent d'abord des troubles du comportement, puis surviennent des déficiences motrices et sensorielles de plus en plus graves. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre une démyélinisation de l'encéphale. La maladie évolue en quelques années vers un état

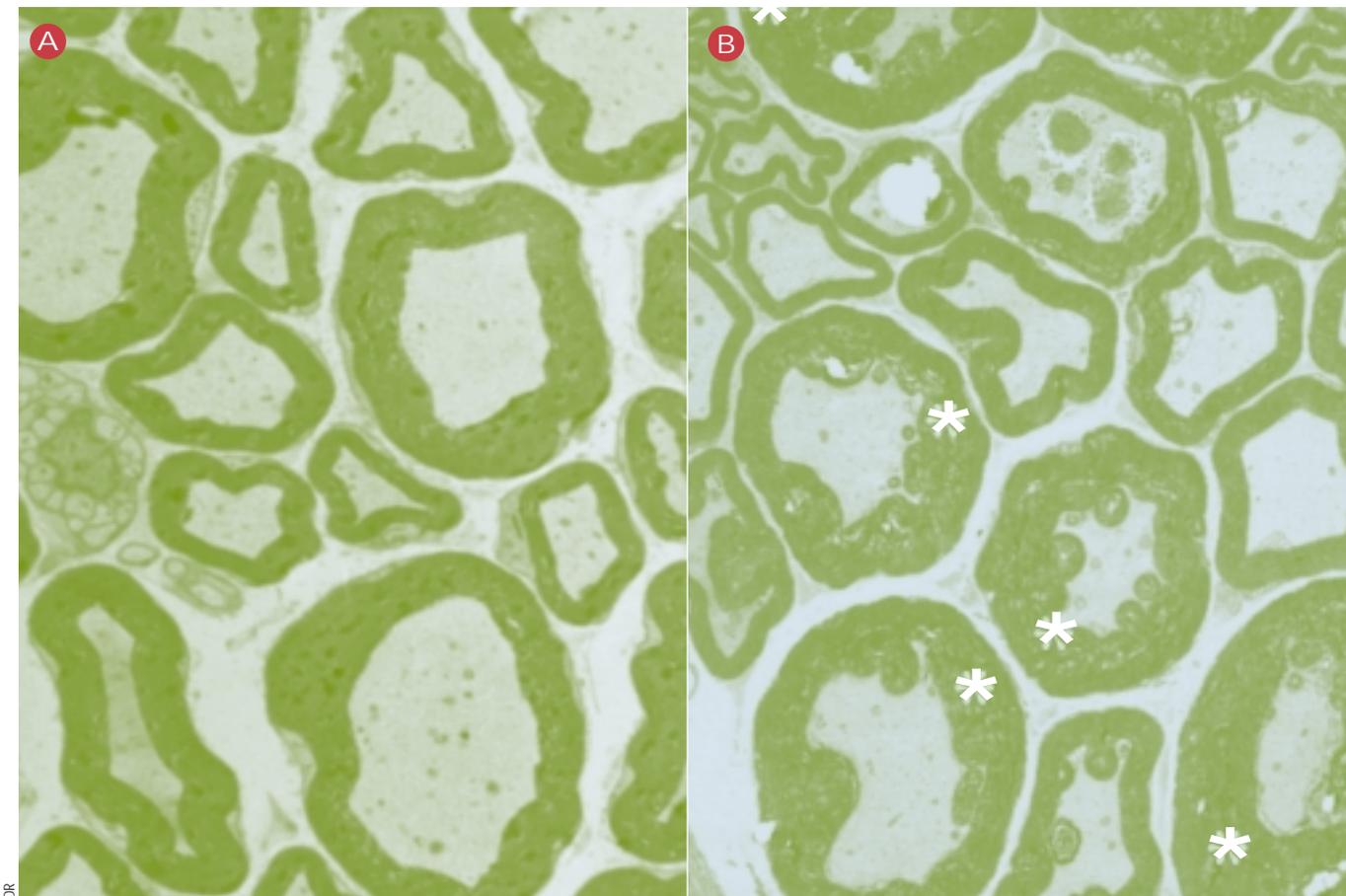
grabataire et, sauf traitement, vers le décès. Moins sévère, la forme médullaire frappe à l'âge adulte des hommes et 50% des femmes porteuses du gène défectueux. La maladie se traduit par des troubles sensitifs et moteurs et évolue progressivement vers la paralysie en cinq à dix ans. Les hommes développent souvent une atteinte cérébrale secondaire.

Un gène responsable de la maladie
Une insuffisance des glandes surrénales est fréquemment associée aux différentes formes de la maladie. L'accumulation des AGTLC provient d'un défaut de dégradation de ces lipides dans une structure cellulaire spécialisée, le peroxysome. Le gène responsable de la maladie, baptisé ald, a été identifié et cloné en 1993 par les Prs Patrick Aubourg (hôpital Saint-Vincent-de-Paul, unité Inserm 342 de pathologie métabolique et hormonale du développement de Paris) et Jean-Louis Mandel (Institut de génétique et de biologie moléculaire de Strasbourg). Ce gène code une protéine de transport, localisée à la surface du peroxysome, qui y permettrait la pénétration des AGTLC. Chez les malades, la mutation du gène ald diminue la production de cette protéine. Seul traitement actuel, la greffe très précoce de moelle osseuse chez l'enfant suffit à faire régresser la forme cérébrale par l'apport de cellules saines possédant la protéine normale. D'ici à deux ans, des essais



Photodisc

Des études génétiques ont permis d'identifier le gène responsable de l'adrénoleucodystrophie, baptisé ald.



Coupes, en microscopie électronique, de nerf sciatique de souris saines (A) et malades (B). Les astérisques, en B, marquent des anomalies myéliniques.

de thérapie génique devraient être tentés. Un autre gène, *aldr*, codant une protéine de structure très proche de la protéine ALD et localisée, comme elle, sur la membrane du peroxyosome, pourrait avoir une fonction comparable. En ajoutant la protéine ALDR à des cellules de malades en culture, on rétablit un métabolisme normal. D'où l'espoir, en augmentant l'expression du gène *aldr*, de compenser le déficit en protéine ALD. C'est ce qu'étudie le Dr Aurora Pujol, accueillie grâce au soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale dans le laboratoire du Pr Mandel.

Trois modèles expérimentaux pour identifier une protéine Plusieurs modèles de souris génétiquement modifiées ont été étudiés. Les premiers résultats sont très encourageants. «*En croisant des souris dont le gène *ald* est inactivé avec d'autres dont le gène *aldr* est*

au contraire surexprimé, nous avons observé chez leurs petits, porteurs des deux gènes modifiés, une correction de la maladie», explique Aurora Pujol. Un premier modèle de souris présentant, à la suite de l'inactivation du gène *ald*, une dégénérescence tardive des nerfs périphériques et de la moelle épinière, très proche de la forme adulte de l'adrénoleucodystrophie, est à l'étude. L'objectif : évaluer les conséquences de la maladie sur la conduction de l'influx nerveux et son retentissement sur le comportement. Un deuxième modèle de souris présentant un gène *aldr* déficient a aussi été créé. Dans un troisième modèle expérimental, les deux gènes *ald* et *aldr* sont inactivés et la souris présente une forme plus sévère et plus précoce de la maladie. Tous ces modèles devraient permettre de préciser comment le gène *aldr* compense le gène *ald*, puis de tester des substances

susceptibles d'augmenter son expression. Reste à comprendre la fonction réelle de la protéine ALD. Soutenu par la Fondation pour la Recherche Médicale, Vassili Valayannopoulos, sous la direction du Pr Aubourg, s'est attaché à un aspect mal connu de cette protéine : son association éventuelle à d'autres protéines. Parmi les protéines candidates, il a étudié en particulier l'enzyme dont dépend la dégradation des AGTLC dans le peroxyosome. «*Son travail montre qu'il n'y a aucune interaction entre la protéine ALD et cette enzyme*, explique le Pr Patrick Aubourg. *En revanche, il a identifié une protéine susceptible de se lier avec la protéine ALD et qui est comme elle un transporteur. Si ce transporteur est, lui aussi, localisé sur la membrane du peroxyosome, cette interaction deviendra probable, ce qui offrira de nouvelles hypothèses sur la fonction de cette protéine et les possibilités de remédier à l'une de ses déficiences.*»



Jean-Claude Götting

La douleur de l'enfant : des progrès à accomplir

Entretien avec LE DOCTEUR DANIEL ANNEQUIN, RESPONSABLE DE L'UNITÉ D'ANALGÉSIE PÉDIATRIQUE DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU (PARIS).

La prise en charge de la douleur de l'enfant impose souvent des modifications profondes de notre culture soignante. Il faut en effet désapprendre des conceptions erronées qui ont longtemps cautionné l'absence de thérapie antalgique. Malgré les progrès scientifiques accomplis, de nombreuses études montrent que les enfants sont victimes d'une inégalité fondamentale concernant le traitement de la douleur, insuffisamment prise en compte.

La douleur chez l'enfant a longtemps été sous-évaluée, voire ignorée. Au sein même du corps médical, le nouveau-né était supposé incapable de percevoir la douleur, compte tenu du développement incomplet de son système nerveux. Mais en 1987, un anesthésiste pédiatrique, K. J. S. Anand, a pu établir que cette immaturité le rend en fait plutôt hypersensible à la douleur : les mécanismes inhibiteurs, découverts chez l'adulte, sont immatures à la naissance, et plus encore chez le prématuré. Ainsi, la substance P, qui participe à la transmission de la douleur au niveau de la moelle épinière, apparaît dès la douzième semaine de vie intra-utérine, mais les mécanismes impliqués dans la régulation et l'inhibition médullaires ne sont fonctionnels que trois mois au moins après la naissance. Si la médecine a mis si longtemps à la reconnaître, c'est que la douleur de l'enfant pose à la fois un problème d'évaluation et de prise en charge. Tel enfant criera pour une simple bosse, alors qu'un

autre continuera sa course de vélo, les genoux en sang. L'un supportera des points de suture sans analgésie, l'autre réclamera beaucoup d'attention pour un prélèvement sanguin.

Reconnaître pour soigner

Lorsque les enfants ne maîtrisent pas encore le langage, seul leur comportement peut transmettre leur expérience douloureuse. Des grilles d'évaluation comportementale ont été mises au point et associent la cotation régulière de plusieurs critères (cris, pleurs, variations de la fréquence cardiaque...). La plupart des douleurs pédiatriques peuvent être soulagées mais les médecins sont confrontés à une absence préoccupante de médicaments adaptés. En outre, ils ignorent encore certaines possibilités thérapeutiques (analgésie contrôlée par l'enfant) ou hésitent à prescrire des substances morphiniques.

Par ailleurs, les soins peuvent être de grands pourvoyeurs de douleur. Un geste simple peut être considéré à tort comme peu douloureux : tout le monde ne pense pas à appliquer une crème anesthésiante lors d'une piqûre ou à recourir au MEOPA (mélange équimolaire

(DGS), auprès de 92 services hospitaliers : seuls 16% des services hospitaliers disposaient par exemple de grilles d'observation comportementale et un service sur cinq ne disposait d'aucun protocole analgésique ou antalgique pour réaliser des ponctions lombaires. Les changements positifs tiennent souvent à l'intervention d'un médecin ou d'une infirmière qui savent mobiliser leur équipe. Il peut aussi s'agir d'actions isolées de parents ou d'associations de parents d'enfants malades. Telle maman aura ainsi eu le courage, en 1997, de monter une collecte de dons d'envergure pour financer l'acquisition de pompes PCA⁽²⁾ afin d'équiper des services de chirurgie infantile. Cette opération Saint-Nicolas, menée avec le soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale, pionnière en la matière, a permis l'achat de seize pompes, le comité scientifique réuni par la Fondation se chargeant de les attribuer aux services demandeurs. Une nouvelle représentation de la



DR

Médecin anesthésiste depuis 1981, **Daniel Annequin** est chef de mission du plan «douleur» du ministère de la Santé. Il a créé en 1990 l'Association pour la diffusion des données sur le traitement de la douleur de l'enfant (ATDE). Elle produit une banque de données bibliographiques francophone (www.pediadol.org) et organise, avec la DGS, les Journées nationales sur la douleur de l'enfant. En 1995, Daniel Annequin a créé, avec la neurologue Hélène Massiou, l'unique consultation française pour les enfants migraineux. En 1998, il a dirigé l'enquête nationale sur la prise en charge de la douleur de l'enfant.

Les progrès scientifiques doivent être suivis par un changement des mentalités.

d'oxygène et de protoxyde d'azote), plus connu sous le nom de «gaz hilarant» pour réaliser divers points de suture ou des ponctions... La prise en charge médicamenteuse, toutefois, ne suffit pas à contrôler les mécanismes de la douleur. Il ne faut pas négliger des moyens simples qui peuvent contribuer à un meilleur confort. L'inquiétude ou le stress peuvent aiguïser la perception douloureuse : informer l'enfant l'aide à les maîtriser ; des procédés comme la succion et l'administration de solution sucrée peuvent avoir un effet apaisant.

Des mentalités à changer

La douleur de l'enfant est une des trois priorités nationales du nouveau plan quadriennal qui a été présenté le 17 décembre 2001 à l'Unesco par Bernard Kouchner.

Des progrès considérables ont été réalisés ces dix dernières années : depuis 1995, la loi française demande aux établissements de soins la mise en place de moyens propres à la prise en charge de la douleur. Les procédures d'accréditation des hôpitaux les intègrent également. Néanmoins, ces moyens restent insuffisants, ainsi que l'a montré l'enquête⁽¹⁾ que nous avons réalisée en 1997, à la demande de la Direction générale de la santé

douleur émerge donc, opposée à sa traditionnelle valorisation culturelle. N'oublions pas qu'à l'échelle de la planète la douleur infligée aux enfants au nom de prétendues vertus pédagogiques demeure une méthode éducative répandue. A l'hôpital, il n'y a pas de douleur utile pour un enfant, même si dans la vie courante, une petite chute peut lui être nécessaire pour intégrer les limites de son corps et de son environnement. Mais les douleurs provoquées par la maladie ou par un acte médical n'ont jamais été une étape nécessaire vers sa maturité !

1. «La douleur de l'enfant. Quelles réponses?» (Enquête nationale sur la prise en charge de la douleur de l'enfant), VI^e journée de l'Unesco, décembre 1998.

2. L'analgésie contrôlée par le patient ou PCA (Patient Controlled Analgesia) est une technique d'administration des analgésiques par voie intraveineuse ou péridurale, à l'aide d'une pompe programmable activée par le patient lui-même. Cette pompe ou pousse-séringue est utilisable chez l'enfant dès l'âge de 5 ans.



Vous faire découvrir nos partenaires presse et entreprise, partager l'enthousiasme des bénévoles des Comités régionaux pour réunir donateurs et chercheurs autour et en faveur de la FRM.

Etre ensemble pour mieux encourager la recherche et mieux se connaître. Tels sont les objectifs de cette rubrique, qui, chaque trimestre, nous réunit autour de quelques temps forts. Rejoignez-nous...

Entretien

Michel Cymes : médecin avant d'être journaliste

Michel Cymes va animer le 30 mai prochain à la Maison de Radio France «Les rencontres France Info de la Recherche Médicale» en partenariat avec la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). Entretien avec Philippe O'Rorke, directeur des Ressources de la FRM.

Michel Cymes, vous êtes journaliste pour France Info et également sur la chaîne de télévision France 5. Vous sentez-vous journaliste-médecin ou d'abord médecin ?

Michel Cymes : Je suis médecin-journaliste. Médecin avant tout, car médecin de formation, d'exercice et de passion. Je m'estime plus informateur du grand public que journaliste. D'ailleurs, je n'ai pas de carte de presse. Je procède dans mes chroniques ou mes émissions de télévision comme lors du colloque singulier avec mes patients : j'explique, je montre, je dédramatise...

Quel est votre parcours professionnel ?

M. C. : J'ai fait médecine à l'hôpital Necker-Enfants malades, puis mon internat à Chartres. Après, j'ai exercé la médecine en cabinet pendant plusieurs années. Aujourd'hui, j'exerce toujours comme médecin spécialiste attaché dans un hôpital parisien deux matinées

par semaine. Par ailleurs, je réalise les chroniques France Info depuis 1990 et je suis médecin-journaliste de La Cinquième – aujourd'hui France 5 – depuis le début de cette chaîne, il y a plus de six ans, quand le président Cavada, P-DG à l'époque, m'avait appelé.

Cela fait des journées chargées, comment arrivez-vous à tout mener de front ?

M. C. : Je fais ma chronique pour France Info dès que je peux dans la matinée et cela tous les jours, sauf le dimanche. Je l'enregistre grâce à une ligne Numeris installée dans les bureaux de la production du *Magazine de la santé*, ce qui m'évite de me déplacer. Ensuite, je prépare *Le Journal de la santé* avec Marina Carrère d'Encausse après la réunion avec le rédacteur en chef. On vérifie les sujets, on les visionne, on décide de ce qu'il faut ajouter du fait de l'actualité, puis tournage du journal à 12h30, une heure avant la diffusion.



Radio France/Frederic Gallier

Repas rapide avant de préparer le journal du lendemain ainsi que ceux de la semaine suivante. Il faut souvent orienter les journalistes qui préparent un reportage, afin qu'ils aient les connaissances nécessaires devant les médecins interviewés. Pour *Le Journal* ainsi que pour *Le Magazine de la santé* sur France 5, nous avons une équipe de 12 journalistes. Ni médecins, ni scientifiques, ils doivent se mettre à la place du public. Je termine vers 19 heures, en essayant de faire un peu de jogging avant de rejoindre ma famille.

Et la recherche médicale, qu'en pensez-vous?

M. C. : Je n'ai pas exercé dans ce secteur, mais j'ai eu des contacts réguliers avec des chercheurs comme Marc Peschanski, de Créteil*. En général, les informations venant de la recherche sont délicates à traiter. Il faut les comprendre, les vulgariser, ce qui est souvent plus difficile à faire que de relater une intervention chirurgicale comme une transplantation. Enfin, informer sans susciter de faux espoirs tout en expliquant l'importance que peut revêtir l'aboutissement d'une recherche pour la médecine. Savoir également présenter avec justesse les nouvelles recherches pour donner l'esérance aux familles tout en freinant leur impatience, bien compréhensible quand les découvertes n'ont pas encore dépassé le stade de l'expérience réussie sur la souris...

Connaissez-vous la Fondation pour la Recherche Médicale?

M. C. : Je la connaissais comme tout le monde... sans la connaître réellement! En la confondant parfois, en sachant que son rôle est de financer de nombreux chercheurs. Je n'ai appris que récemment, par exemple, que les fonds provenaient uniquement de dons privés.

Qu'attendez-vous du partenariat entre France Info et notre Fondation?

M. C. : Ces «Rencontres France Info de la Recherche Médicale» organisées en partenariat avec la FRM sont une chance extraordinaire de mettre les chercheurs en contact avec le public, les donateurs qui les financent, c'est-à-dire vos lecteurs. La recherche fascine le public. C'est la première fois qu'une radio, en s'associant à une fondation aussi prestigieuse, va proposer au public une série de conférences-débats. Mon souhait le plus cher, c'est d'ouvrir le dialogue avec les chercheurs, de faire oublier l'image caricaturale du savant d'antan, solitaire. Ces hommes et ces femmes sont des scientifiques plus proches de la réalité, plus

pragmatiques qu'on ne le croit, il faut le faire savoir.

Pourquoi avoir choisi le thème de la peau pour la première rencontre?

M. C. : La peau est un superbe exemple pour montrer que l'environnement et nos modes de vie ont des répercussions directes sur notre santé. Mais autant je suis optimiste sur l'effet des messages de prévention sur la protection de la peau des bébés, autant je suis plus pessimiste sur l'effet de ces mêmes messages sur les adultes. Dépister un mélanome, tout le monde est d'accord. Ne plus s'exposer au soleil pour ne pas développer un mélanome, c'est autre chose. Qui accepte de partir trois semaines au soleil sans revenir bronzé? Pas grand monde!

* Voir Recherche & Santé n° 86 p. 16.

Le président et les membres du conseil d'administration de la Fondation pour la Recherche Médicale ont le regret de vous faire part du décès de **M. François Bloch-Lainé**, président de la Fondation de 1965 à 1978. Il a consacré son talent et sa droiture au développement de la Fondation, participant ainsi au progrès de la santé.

Une journée pour nos comités

Les représentants de la quasi-totalité des 17 Comités régionaux se sont retrouvés, le 5 décembre 2001, pour leur journée annuelle d'échanges d'informations. Ce rassemblement est l'occasion d'un large tour d'horizon sur les orientations et le fonctionnement de la Fondation pour la Recherche Médicale ainsi que sur les actions menées ou envisagées par les Comités. La direction de la Fondation a réaffirmé sa volonté d'être largement présente en région à la fois pour relayer localement les actions initiées au niveau national mais aussi pour y mener des opérations régionales de collecte et de partenariat. La vitalité et la motivation des bénévoles qui constituent les Comités régionaux ont été, une nouvelle fois, mises en évidence, et sont largement incitatives pour toutes celles et tous ceux que la noble cause de la recherche médicale intéresse, mais qui n'auraient pas encore trouvé où concrétiser leur action.

La Fondation Bayer Santé partenaire de la Fondation pour la Recherche Médicale

Fondée en 1996 à l'initiative des laboratoires Bayer Pharma, la Fondation Bayer Santé a pour objectif de concourir à l'amélioration de la vie des malades soit en agissant sur leur environnement, soit en favorisant la recherche médicale. C'est dans ce but qu'un partenariat fut signé avec la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), conduisant à l'attribution de 3 libéralités de DEA et d'une aide au retour d'un jeune chercheur. Par ailleurs, un soutien actif

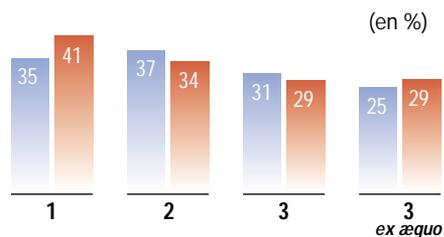
a été accordé à l'exposition itinérante «Sucres... en corps», destinée à informer le public sur le rôle des glucides dans le corps humain. C'est avec plaisir que M. Joly, président de la FRM, a accueilli le Pr Fruchart, président de la Fondation Bayer Santé, et Mme Taillardat, qui remplaçait M. Million, président de Bayer Pharma, empêché à la dernière minute, à l'occasion de la première remise de prix de la Fondation Bayer Santé.

Ceux-ci récompensent des actions originales en faveur de l'éducation des patients ou de la prévention sanitaire et sociale. Mme Roy, pharmacienne à Dijon, a utilisé sa vitrine pour mettre en scène des expositions sur la santé publique et les médicaments. Le Dr Georges a communiqué sur les dangers des maladies à tiques. Ces deux initiatives établissent un nouveau support de coopération entre nos deux fondations.

Aider la recherche, une priorité pour les Français

Récemment, une étude baromètre intitulée «Notoriété et communication des ONG 2001», réalisée conjointement par l'Unogep et la Sofres, a révélé que 41% des Français interrogés considèrent l'aide à la recherche médicale comme cause prioritaire, la plaçant ainsi première devant la défense des droits de l'enfant (2^e), l'aide aux victimes de conflits et de catastrophes naturelles et la lutte contre la faim (3^e place *ex æquo*). Autre résultat marquant de cette étude, l'aide à la recherche médicale réalise une progression de 6% par rapport au mois d'avril 2001. La Fondation pour la Recherche Médicale, dont la mission est de soutenir et de promouvoir la recherche médicale dans tous les domaines de la santé, se trouve confortée dans son double rôle : le financement d'une recherche de qualité sans distinction thématique et l'information du public sur les acquis et les perspectives de ces recherches. Elle remercie ses fidèles donateurs et lecteurs du soutien constant qu'ils lui apportent et de la confiance qu'ils lui accordent.

Causes prioritaires des Français



- 1 : Aide à la recherche médicale
 2 : Défense des droits de l'enfant
 3 : Aide aux victimes de conflits et de catastrophes naturelles; lutte contre la faim dans le monde

■ avril 2001 ■ janvier 2002

Source : Taylor Nelson Sofres - Corporate

Le Comité de la région PACA fait événement

À la tête du Comité de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur depuis 1996, Sylviane Muselier multiplie les initiatives pour organiser des événements, faire connaître la Fondation et récolter des fonds.

Professeur en neurologie et président du comité scientifique, Georges Serratrice a soutenu Sylviane Muselier lors de sa prise de fonction. Le bureau compte aujourd'hui une dizaine de membres bénévoles très dévoués. En six ans, la Fondation pour la Recherche Médicale s'est fait un nom dans la région PACA. Sans relâche, Sylviane Muselier pousse des portes et rallie les bonnes volontés. «En 1995, l'activité de la Fondation en Provence était embryonnaire, raconte-t-elle. Gisèle de Roux, membre de la FRM à Paris, m'a incitée à prendre la direction du Comité de la région PACA.

Puis j'ai rencontré Pierre Joly, président de la Fondation, un homme remarquable dont les arguments m'ont convaincue.»

Un parcours étonnant Sa connaissance des milieux médical et industriel constitue de précieux atouts. Sylviane Muselier a fondé avec son mari la clinique Saint-Martin, spécialisée dans la rééducation fonctionnelle pour hémiplegiques et paraplégiques. Dans les années 90, elle achemine des convois d'aide en Albanie et au Kosovo. Pour ces actions, comme pour son engagement dans la Résistance, Sylviane Muselier est décorée, en novembre 2001, de l'ordre national du Mérite.

Des initiatives menées de main de maître Rien d'étonnant à la voir s'engager avec enthousiasme auprès de la FRM. Le loto qu'elle organise tous les ans à Marseille, au profit de la Fondation, est devenu une institution. «Nous accueillons 400 à 500 personnes, note-t-elle. Les gens l'apprécient avec ses lots toujours attrayants et son cadre



Sylviane Muselier, lors d'une remise de prix de la Fondation, avec un lauréat.

splendide : le palais de la Bourse prêté par la chambre de commerce.» Le Comité organise aussi concerts et croisières. Tous les bénéfices servent à financer des travaux de recherche ou l'achat d'appareils de laboratoire. «En 2001, grâce au soutien de la BNP de Marseille, nous avons organisé une soirée de remise des prix au palais Longchamp. Pour l'avenir, les possibilités sont multiples : organiser des conférences sur l'histoire, la musique ou sur des thèmes médicaux pour faire connaître la Fondation, faire venir les expositions itinérantes de la FRM "Sucres... en corps" et "L'os vivant". Toutes les idées sont les bienvenues. L'essentiel est de ne jamais se décourager devant la tâche à accomplir.»

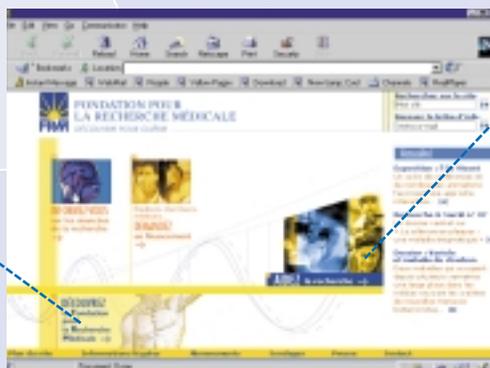
Pour joindre le Comité PACA, Mme Muselier : «La Réserve», 317, corniche Kennedy, 13007 Marseille

Le 24 avril 2002, l'Agence pour la Recherche et l'Information en Fruits et Légumes frais (APRIFEL) organise, avec la Fondation pour la Recherche Médicale, un colloque sur la prévention de l'ostéoporose par la nutrition, à Bruxelles (Belgique). Renseignements au 01 55 47 20 00.

Fondation pour la Recherche Médicale : du nouveau sur Internet !

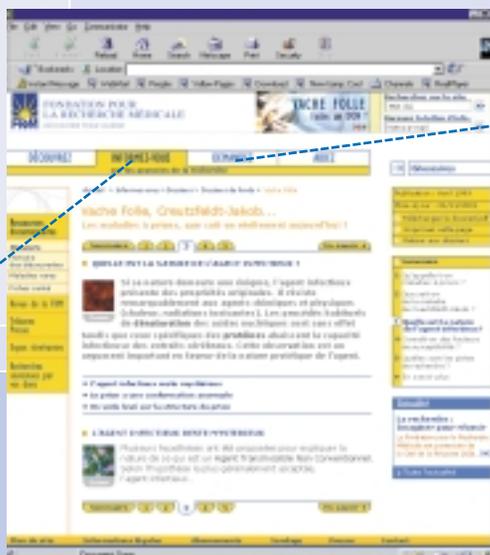
Lancée en mars dernier, la nouvelle version du site web de la Fondation pour la Recherche Médicale vous offre des informations toujours plus diversifiées, des services plus nombreux, une navigation facilitée... Connectez-vous dès maintenant !

> **Découvrez** la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), son histoire, ses fondateurs, sa mission, ses instances, sa rigueur et sa transparence.



> **Aidez** la recherche et contribuez ainsi à la lutte contre toutes les maladies en faisant un don en ligne (paiement sécurisé), en rejoignant les comités régionaux de la FRM ou en devenant partenaire.

> **Informez-vous** sur les enjeux et les défis de la recherche médicale en parcourant les articles et dossiers qui font le point sur différents sujets de médecine et de biologie : ostéoporose, maladies cardiovasculaires, diabète, sclérose en plaques, maladies rares, assistance médicale à la procréation, dépression... Une mine d'informations validées par des spécialistes de chaque domaine et accessibles gratuitement.



> **Demandez** un financement à la FRM. A travers une rubrique destinée aux chercheurs, la FRM présente les différentes possibilités de financement que les étudiants, médecins, pharmaciens ou laboratoires de recherche peuvent solliciter.

A découvrir également sur le site web :
> une **lettre d'information** électronique gratuite que vous recevez automatiquement dans votre boîte e-mail ;
> un **glossaire scientifique** et médical détaillé ;
> un **espace sondage** ;
> un **espace spécialement conçu pour la presse** et les médias
> ...

www.frm.org en quelques chiffres

- 1997 : création du site
- 2002 : mise en ligne de la nouvelle version
- plus de 1 000 visiteurs par jour
- plus de 120 000 pages web vues par mois
- plus de 1 000 sites web référencent www.frm.org

Rencontre

Les caisses d'assurance maladie et la prévention

Entretien avec **Jean-Pierre Lousson**, président de la Caisse d'assurance maladie des professions libérales provinces (CAMPLP)



David Carr

Pourquoi une caisse comme la CAMPLP s'est-elle engagée aux côtés de la Fondation pour la Recherche Médicale depuis plusieurs années? Pour Jean-Pierre Lousson, si la CAMPLP a d'abord pour vocation d'être à l'écoute de ses assurés, elle doit aussi participer à des actions de prévention et aider la recherche à découvrir de nouvelles thérapeutiques.

Pouvez-vous nous présenter la CAMPLP ?

Jean-Pierre Lousson : La Caisse d'assurance maladie des professions libérales provinces a été créée en 1968. Elle compte aujourd'hui 230 000 assurés et couvre de 320 000 à 330 000 personnes. Elle assure l'ensemble des professionnels libéraux, une population très diverse par ses activités et ses revenus, puisque l'on trouve aussi bien des architectes ou des notaires que des moniteurs de ski ou des professeurs de musique. Gérée par des administrateurs élus, renouvelés tous les six ans, la CAMPLP dispose, comme toutes les caisses, de fonds sociaux dont les montants sont arrêtés en fonction du nombre de ses assurés.

Comment ces fonds sont-ils utilisés ?

J.-P. L. : Les fonds d'aide sociale ont vocation à secourir nos affiliés. Les cas sont examinés par la commission d'action sanitaire et sociale, au sein de laquelle siègent des administrateurs de la Caisse. En premier lieu, les fonds sociaux de la CAMPLP sont utilisés pour faire face à des situations d'urgence : aide aux assurés en difficulté (par exemple à des professionnels qui traversent des difficultés provisoires ou ne disposent que de très faibles revenus), aides exceptionnelles (par exemple pour les habitants de la Somme lors des inondations de l'hiver 2000-2001 ou, plus récemment, pour les professionnels toulousains touchés par l'explosion de l'usine AZF). Mais une partie de ces fonds peut également être affectée à des aides collectives, c'est-à-dire à des programmes de recherche fondamentale ou appliquée, dans le domaine médical, scientifique ou pharmaceutique. Au-delà de l'action individuelle de solidarité, les choix de la CAMPLP prennent alors un sens citoyen dans une vision prospective de la santé. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre soutien financier aux actions de la Fondation pour la Recherche Médicale, soutien qui a débuté dès 1994 et se poursuit aujourd'hui.

Comment avez-vous choisi les programmes de la Fondation pour la Recherche Médicale que vous avez décidé de soutenir ?

J.-P. L. : Sans exclusive concernant les domaines de recherche. Depuis 1994, nous avons soutenu, par exemple, les travaux menés par Jacques Paoletti au sein du Centre de biophysique moléculaire d'Orléans, et portant sur l'étude des mécanismes qui régissent la diminution des ARN rétroviraux. En 1999, nous avons financé les investissements effectués par Philippe Pierre, du Centre d'immunologie de Marseille-Luminy,

pour l'étude des mécanismes de représentation antigénique des cellules dendritiques au cours de leur maturation. Plus récemment, la CAMPLP a contribué aux investissements nécessaires aux travaux menés par le Dr Lobaccaro sur la recherche de gènes cibles et le contrôle de leur expression par le cholestérol alimentaire et les micronutriments.

Mais quels sont, plus précisément, les critères qui motivent l'attribution de financements ?

J.-P. L. : L'utilisation de nos fonds pour aider la recherche se traduit de deux manières. D'une part, nous soutenons l'élaboration de thérapeutiques nouvelles ou encore des travaux destinés à mieux connaître les causes d'une pathologie. Ces programmes vont permettre à des malades qui ne disposaient pas de thérapie ou auxquels on proposait une thérapie insuffisante de se rétablir plus rapidement. C'est la qualité de vie qui est gagnante en même temps que l'activité professionnelle et du même coup la prise en charge sociale. Favoriser ces programmes, c'est donc, pour la CAMPLP, gérer le risque sur le long terme et contribuer à l'optimisation du système général de santé et de soins. Cet investissement dans la recherche sera aussi générateur d'économies pour l'assurance maladie, à plus ou moins brève échéance. Le deuxième type d'utilisation de nos fonds concerne la prévention. Alors que moins de 30% de nos assurés se font suivre correctement, nous sommes très conscients des enjeux d'une bonne médecine préventive et de contrôles réguliers. C'est pourquoi nous nous attachons à soutenir la mise au point de nouveaux protocoles de prévention, de plus en plus précis et fiables, de façon à éviter au maximum les « faux négatifs » issus du manque de sensibilité de certains tests de dépistage. Ces « faux négatifs » ont un impact extrêmement néfaste dans le public et sont trop souvent brandis comme des alibis pour remettre en cause l'utilité de contrôles réguliers.

Comment ce soutien est-il perçu par vos assurés ?

J.-P. L. : Je crois qu'il est important que chacun comprenne que, en soutenant ainsi la recherche, nous restons fidèles à notre vocation. Bien sûr, notre première obligation est de gérer au mieux les cotisations de nos assurés pour leur garantir une prise en charge correcte. En accompagnant financièrement la Fondation pour la Recherche Médicale, nous nous situons tout à fait dans une logique de qualité des soins.



Philippe Burger

Une vie engagée

Aujourd'hui

âgé de 67 ans, Jean-Pierre Lousson est pharmacien de formation.

1960-1998,

Exerçant en officine, il est très actif dans le syndicalisme professionnel.

1988 Il est élu administrateur et membre du bureau de la Caisse d'assurance maladie des professions libérales provinces (CAMPLP).

1994 Il occupe le poste de vice-président de la CAMPLP et devient membre titulaire de l'Académie nationale de pharmacie.

Janvier 2001

Il devient président de la CAMPLP.

Juin 2001

Déjà administrateur de la Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes (CANAM), il en devient l'un des vice-présidents.



Luc Benevise

QUESTIONS RÉPONSES

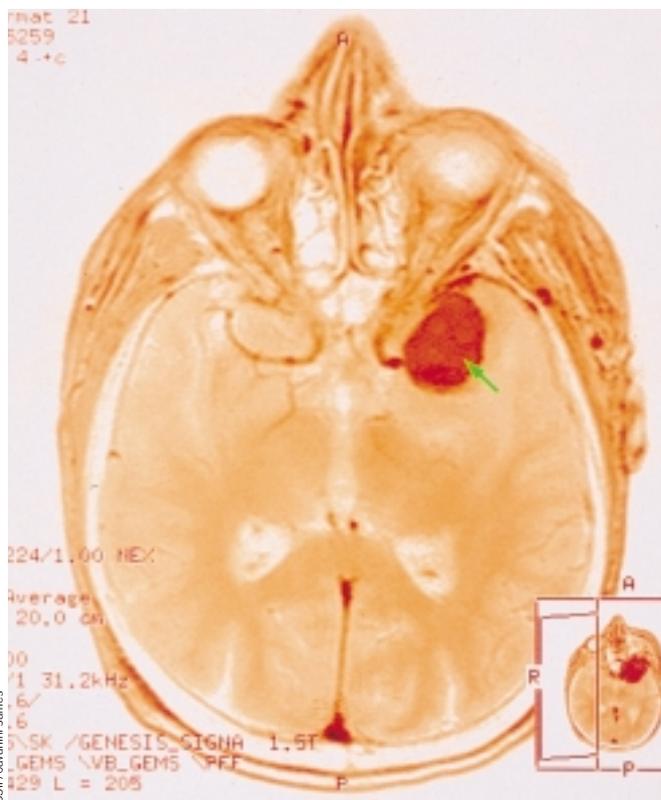
Le **Pr Philippe Chanson**, du service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction au CHU Bicêtre, vous donne une information, mais en aucun cas un diagnostic, un pronostic ou un conseil d'ordre thérapeutique. Seul le médecin traitant est habilité à le faire, et c'est lui que vous devez consulter.

On m'a découvert un neurinome dans la tête mais le chirurgien ne veut pas m'opérer car je suis âgé. Pouvez-vous m'en dire plus? A. A., 38330

Le neurinome est une tumeur bénigne à évolution extrêmement lente développée à partir du tissu nerveux. Il peut se situer au niveau d'un nerf périphérique, d'une racine nerveuse émergeant de la moelle épinière, du rachis ou de nerfs situés dans la boîte crânienne, à proximité du cerveau. Les signes cliniques seront donc très dépendants de la localisation de ce neurinome.

Ainsi, certains neurinomes développés sur les racines nerveuses donnent des sortes de sciatique, alors que d'autres, développés sur le nerf crânien n° VIII (nerf de l'audition) vont provoquer des troubles auditifs et des vertiges ou parfois, au contraire, donner très peu de symptômes. Lorsqu'une intervention est décidée, il s'agit d'une opération

souvent très délicate car elle risque de léser le nerf sur lequel s'est développé le neurinome. Dans le cas d'un neurinome du nerf n° VIII, le chirurgien devra sacrifier le nerf de l'audition (ce qui entraînera une surdité du côté opéré) mais risquera aussi d'abîmer le nerf facial (nerf n° VII) ce qui pourra entraîner une paralysie faciale du côté opéré... Lorsque les tumeurs sont volumineuses et que le chirurgien juge qu'il y a plus de risques à enlever la tumeur qu'à la laisser en place, avec le peu de symptômes dont se plaignent les patients, il est parfois parfaitement justifié, comme dans votre cas, de proposer aux patients de ne pas les opérer... Surtout si l'on sait qu'à leur âge ils subiront avec plus de difficultés une intervention parfois très longue. Lorsqu'une intervention chirurgicale est envisagée, le patient doit peser le pour et le contre de l'opération et être informé des éventuelles séquelles. C'est tout à l'honneur du chirurgien de conseiller à un patient de ne pas se faire opérer si, au vu de son diagnostic, il existe un risque trop important à le faire.



BSIP/Cavallini James

Sur ce scanner du cerveau, apparaît en rouge un neurinome placé sur le nerf optique.

Connait-on la cause de la fibromyalgie? M. P., 85100

La fibromyalgie, appelée aussi enthésopathie, fibrosite ou encore syndrome polyalgique idiopathique diffus (SPID), est une maladie dont la cause est encore inconnue et qui touche essentiellement la femme à l'âge moyen de la vie. Elle associe un tableau douloureux à une fatigue intense ainsi qu'à des perturbations du sommeil et à des troubles psychologiques fréquents de type



BSP

Les douleurs dans la région des vertèbres font partie du tableau clinique de la fibromyalgie.

dépression et anxiété. Il s'agit d'un syndrome douloureux qui prédomine au niveau du rachis et du bassin ou encore des grands os longs, mais ces douleurs peuvent toucher également les muscles, les tendons et les articulations là où s'insèrent les muscles en périphérie. Lorsque l'on appuie sur certains endroits particuliers (par exemple dans la région des vertèbres, ou au niveau des insertions tendineuses), il existe des points anormalement douloureux. Cela constitue le critère majeur du diagnostic. La cause de cette maladie est encore inconnue. Le traitement repose donc essentiellement sur la prescription de médicaments anti-douleur associés à une prise en charge psychologique souvent importante. On peut également conseiller la relaxation ou la prise d'antidépresseurs tricycliques.

Une infection à *Mycobacterium avium complex* pourrait-elle être traitée comme la tuberculose? Y. S., 85230



BSP/Vem

Le bacille de Koch est responsable de la tuberculose dont la contamination se fait par voie aérienne.

Mycobacterium avium complex correspond effectivement à une forme particulière d'une bactérie faisant partie de la famille des mycobactéries. Dans cette famille, la plus connue est *Mycobacterium tuberculosis* : cette mycobactérie est responsable de la tuberculose. On l'appelle aussi bacille de Koch. Il existe, dans la même famille, des bactéries

responsables d'autres types de maladies. *Mycobacterium avium complex* correspond à ce que l'on appelle une mycobactérie atypique. Elle se retrouve un peu partout et n'est pas forcément pathogène, sauf dans certains cas particuliers. Ainsi, certains patients ayant un terrain prédisposé, comme des antécédents broncho-pulmonaires ou une déficience

...

BULLETIN D'ABONNEMENT



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

Nom _____

Prénom _____

N° _____ Rue _____

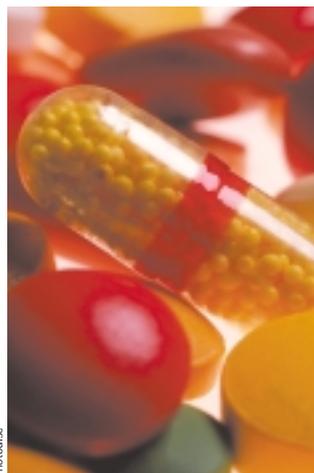
Code postal _____ Ville _____

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

Fondation pour la Recherche Médicale - Recherche & Santé - 54, rue de Varenne 75335 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.

... de l'immunité, peuvent développer une maladie ressemblant à la tuberculose. Dans d'autres cas, l'infection par *Mycobacterium avium complex* donne des formes disséminées avec des localisations au niveau de la peau et des poumons, et avec des ganglions. Le traitement de ces formes graves d'infection par mycobactérie atypique fait appel aux mêmes médicaments que ceux utilisés pour le traitement de la tuberculose (trois ou quatre antibiotiques).

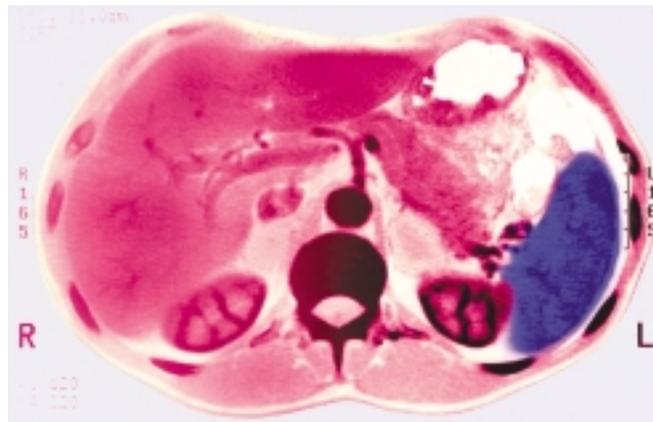


Photodisc

3 ou 4 antibiotiques sont parfois nécessaires pour traiter les formes graves d'infection par mycobactéries atypiques.

Mon fils manque de plaquettes. Il faut lui donner des corticoïdes et on parle de lui enlever la rate. Pouvez-vous nous éclairer? B. R., 76620

La maladie dont souffre votre fils est une maladie bien connue appelée thrombopénie auto-immune. Il s'agit d'une destruction des plaquettes en périphérie. Autrement dit, la moelle osseuse produit normalement tous les précurseurs des plaquettes mais celles-ci sont ensuite détruites en périphérie, essentiellement à cause d'un conflit immunologique, c'est-à-dire de la production d'anticorps dirigés contre les plaquettes. Ces anticorps ont été activés soit à l'occasion de la prise de certains médicaments, soit, ce qui est plus fréquent, à l'occasion d'une affection virale comme une mononucléose infectieuse ou d'une infection à cytomégalovirus, ou encore d'autres maladies plus générales. Cependant, souvent, aucune cause n'est



BSIP-Carallini James

La rate (ici en bleu) est un organe situé dans l'abdomen. Son ablation n'entraîne aucune complication médicale particulière.

découverte et on parle alors de purpura thrombopénique idiopathique. Le traitement repose sur la corticothérapie, ce qui permet de faire remonter le nombre des plaquettes. Lorsque le nombre de plaquettes est suffisamment élevé, on peut diminuer la dose de cortisone. Parfois cette cure de corticoïdes suffit et on peut alors tout arrêter. Dans d'autres cas, en particulier en cas

de récives ou si l'efficacité des corticoïdes est incomplète, il est parfois nécessaire d'enlever la rate (splénectomie) car c'est le lieu de séquestration de ces plaquettes. Cette opération donne de bons résultats au long cours. Toutes ces décisions doivent être prises par des médecins spécialisés dans le domaine de l'hématologie ou de la médecine interne ou encore de l'immunologie.

LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE, VRAIE SOURCE D'INFORMATIONS SCIENTIFIQUES



4 numéros par an pour 9,15 €. Vous pouvez ainsi faire le point sur les dernières avancées de la recherche médicale et sur ses applications thérapeutiques futures. Voir bulletin d'abonnement au verso. (Tirage : 285 000 ex.)



Sur le site de la FRM, vous trouverez notamment des dossiers complets sur de nombreuses maladies, rédigés, validés et régulièrement mis à jour par de grands chercheurs. (Plus de 1000 visiteurs par jour.)