

LE
DON
URGENTMALADIES
RARES

Unir les compétences pour développer des traitements

Pour que ces maladies ne soient plus orphelines de traitements, les différentes étapes de recherche nécessitent des crédits élevés pour la mobilisation d'équipes pluridisciplinaires.



Julien Renard/AP-HP

Pr Alain Fischer, chef du service d'immunologie-hématologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants malades, à Paris.



Extrêmement sensible aux infections, ce bébé vit dans une bulle, à l'abri des microbes. Les travaux du Pr Fischer visent à l'en faire sortir, en toute sécurité.



Julien Renard/AP-HP

La thérapie génique redonne au petit patient les défenses immunitaires qui lui permettront de retrouver une vie normale.

Certaines de ces pathologies n'affectent parfois qu'une seule personne ou un petit groupe d'individus. Toutes font partie de la grande famille des maladies rares car elles touchent moins d'une personne sur 2 000.

5000 PATHOLOGIES EXTRÊMEMENT DIVERSES

« Il s'agit pourtant bien d'un problème de santé publique, souligne le Pr Alain Fischer, de l'hôpital Necker-Enfants malades de Paris, l'un des grands spécialistes de ce domaine. Ces maladies sont individuellement rares, mais si on les additionne on estime leur nombre à 5 000. Vingt à trente millions de personnes seraient concernées en Europe. » La question des maladies rares est d'autant plus urgente que ces affections bénéficient de très peu de traitements, d'où leur surnom de maladies orphelines. Autres particularités : elles sont pour la plupart d'origine génétique et se révèlent souvent dans l'enfance. Quand elles ne sont pas **létales**, elles induisent fréquemment un handicap chronique. Là s'arrêtent les points communs entre ces

affections. Leur manifestation clinique se caractérise par une extrême diversité de symptômes car elles peuvent toucher tous les organes. Le Pr Fischer mène ses recherches sur des maladies qui perturbent le système immunitaire. Mais il existe également des maladies rares des os, du cœur, du système respiratoire, du foie...

ÉTAPE PRIMORDIALE : IDENTIFIER CHAQUE MALADIE

Alors comment développer une stratégie de recherche commune face à des pathologies aussi différentes ? Toutes les maladies rares pâtissent d'une méconnaissance de la part des patients et de leurs familles, mais aussi des médecins. « La première étape, qui paraît évidente, mais qui n'est pas si simple à mettre en œuvre, consiste donc à identifier, à décrire chaque pathologie », explique le Pr Fischer. Et la tâche est d'autant plus ardue que le nombre d'individus concernés est parfois très limité. La deuxième étape consiste à comprendre le mécanisme sous-jacent à chaque maladie : quel est ou quels sont les gènes en cause ? Comment ces anomalies génétiques vont-elles toucher la fabrication de certaines protéines, puis le

LE DON UTILE

107 000 €

Le laboratoire d'Alain Fischer a reçu des aides de la Fondation pour la Recherche Médicale à cinq reprises au cours de ces trois dernières années pour des études portant sur des maladies rares du système immunitaire.



fonctionnement d'un organe ? C'est à toutes ces questions que doivent répondre les chercheurs et médecins engagés dans le combat contre les maladies rares avant de se lancer dans l'étape ultime : la mise au point de traitements pour accompagner, voire guérir les patients. Pour certaines maladies rares, les efforts de recherche ont d'ores et déjà été fructueux (cf. encadré). Mais pour d'autres le chemin est encore long. « Sur 5 000 maladies génétiques, 1 300 seulement ont été complètement identifiées », rappelle le Pr Fischer. ■

Létale : non viable.
Maladies auto-immunes : affections dans lesquelles le système de défense de l'organisme s'attaque aux propres constituants du corps du patient.

INTERVIEW

Pr Alain Fischer,

chef du service d'immunologie-hématologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants malades, à Paris.

Quel est l'objet de vos travaux de recherche ?

Mon domaine de compétences concerne des enfants fragiles à l'égard des microbes et/ou qui développent des **maladies auto-immunes** du fait d'une déficience de leur système immunitaire. Nous menons notamment des recherches pour mettre au point une thérapie génique chez des enfants atteints de maladies très rares du système immunitaire : les déficits immunitaires combinés sévères (bébés bulles).

Comment fonctionne la thérapie génique ?

Son principe est simple : placer dans les cellules malades une copie normale du gène altéré.

Mais ce transfert de gène s'avère extrêmement complexe.

Heureusement, dans les déficits immunitaires combinés sévères les lymphocytes T, les cellules de l'immunité chez qui l'on effectue la correction de gène, ont une durée de vie longue, ce qui permet de maintenir plus longtemps l'efficacité de la thérapie génique.

De quoi avez-vous besoin pour mener à bien vos recherches ?

Il nous faut beaucoup d'argent car ce sont des recherches qui coûtent cher. Elles nécessitent aussi de réunir, idéalement dans un même lieu, des équipes pluridisciplinaires : de très bons médecins, des spécialistes de la génétique, de la physiologie... ■

Des thérapies porteuses d'espoir

Encore à l'étape de la recherche ou déjà au stade du traitement, plusieurs voies existent pour combattre les maladies rares :

- Les traitements substitutifs : une protéine-médicament est administrée pour remplacer la protéine déficiente. C'est le cas, avec succès, dans l'hémophilie.
- Les médicaments pour soulager les symptômes : certaines **maladies auto-immunes** sont ainsi combattues par des médicaments immuno-suppresseurs qui freinent le fonctionnement excessif du système immunitaire.
- La thérapie cellulaire, notamment par la greffe de moelle osseuse pour remplacer les cellules sanguines absentes chez certains malades.
- La thérapie génique. À ce jour, dans le monde, plus de 20 enfants, dits bébés bulles, atteints de maladies du système immunitaire vivent normalement après avoir bénéficié de ce traitement.

ADDICTIONS

Une perte de contrôle durable sur plusieurs circuits neuronaux

L'effet **psychoactif** et la dépendance provoqués par les drogues, comme les opiacés ou les psychostimulants (amphétamines...), perdurent plusieurs mois après le sevrage. Chez les rongeurs, ces effets se manifestent par une **hyperactivité motrice** qui augmente avec la répétition des administrations. Jusqu' alors on pensait que ces substances agissaient essentiellement par le biais de neurones communiquant entre eux par la dopamine, un neurotransmetteur connu pour réguler l'humeur, l'attention ou l'activité cogni-

tive. Or, une équipe de l'Inserm au Collège de France dirigée par Jacques Glowinski vient de démontrer que deux autres systèmes de **neurones** seraient en réalité incriminés : ceux communiquant par la sérotonine et ceux utilisant la noradrénaline.

Ces données mettent en évidence pour la première fois les éléments neuronaux qui subissent une modification à long terme lors de la prise répétée de drogues, expliquant ainsi la dépendance et le risque de rechute des toxicomanes. En effet, chez une personne non consommatrice, les neurones à noradrénaline et à sérotonine se régulent mutuellement et permettent à l'individu d'adopter une réponse adaptée face à une stimulation extérieure. Mais chez une personne qui prend régulièrement une drogue, les deux systèmes ne se régulent plus et sont hyperactifs. Cela expliciterait les réactions exacerbées des toxicomanes face à toute émotion. Le risque de rechute, quant à lui, résulte du fait que l'apport de drogues



Drogues, alcool et médicaments psychoactifs peuvent laisser des traces à long terme sur les neurones.

Inserm

est alors, pour ces personnes, le seul moyen de rétablir temporairement l'équilibre et de rendre cette hyperactivité supportable. Au-delà des toxicomanies, ce mécanisme serait également impliqué dans la dépendance à certains médicaments psychoactifs ou à l'alcool et dans les situations de stress chronique pouvant être à l'origine de pathologies mentales. ■

Source : PNAS, mai 2006

Psychoactive : se dit d'une substance qui modifie le psychisme.
Hyperactivité motrice : agitation et activité désordonnée.
Neurones : cellules nerveuses qui assurent le fonctionnement du système nerveux en véhiculant des informations selon des circuits bien organisés.

LE DON UTILE

7 500 €

Le laboratoire de Jacques Glowinski au Collège de France a bénéficié d'une aide de la Fondation en 2004 pour soutenir un jeune chercheur travaillant sur l'effet de drogues sur différents troubles du comportement.



Une nouvelle piste pour le traitement de la cirrhose

Les maladies chroniques du foie (alcoolisme, hépatite) évoluent souvent vers la cirrhose, une destruction progressive du foie par formation d'un tissu fibreux. Cette fibrose est favorisée par l'existence de récepteurs aux cannabinoïdes à la surface des cellules hépatiques. Plusieurs équipes, dont celle de Sophie Lotersztajn à l'Inserm, ont testé une molécule capable de bloquer ces récepteurs, le rimonabant, et sont ainsi parvenues à ralentir ce processus chez la souris. Actuellement en cours d'essai clinique pour le traitement du surpoids, cette molécule pourrait donc voir ses indications étendues.

Source : Nature Medicine, juin 2006

CANCER DE LA VESSIE, INCONTINENCE...

Des biotechnologies pour une nouvelle vessie

Certaines maladies altèrent la structure ou la fonction de rétention de la vessie de façon irrémédiable. Il peut être alors nécessaire de reconstituer une nouvelle vessie ou d'augmenter son volume en réalisant une greffe à partir d'autres tissus (de l'intestin grêle, par exemple) du malade. On appelle cette intervention une cystoplastie. Mais elle comporte un certain nombre de risques (troubles métaboliques, cancérisation...). Avec le développement des

biotechnologies, une équipe américaine a mis au point des substituts tissulaires. Des cellules de vessie ont été prélevées chez des patients et cultivées sur des supports biodégradables. Après plusieurs semaines, les chercheurs ont obtenu des fragments de tissus qu'ils ont pu greffer sur les patients augmentant ainsi le volume de leur vessie. Bien tolérée, cette technique pourrait être d'ici peu plus fréquemment utilisée. ■

Source : The Lancet, avril 2006

Méningite : les bactéries doublent les globules blancs

Dans la méningite bactérienne, les globules blancs (cellules des défenses immunitaires) tardent à se mettre en ordre de bataille pour combattre l'infection. Une collaboration entre l'Institut Cochin et l'hôpital Necker vient d'apporter une contribution importante à la compréhension de ce phénomène :

la bactérie responsable, *Neisseria meningitidis*, pénètre dans les méninges en utilisant les mêmes mécanismes que ceux nécessaires au passage des globules blancs.

La bactérie passe la première, retardant l'arrivée des défenses immunitaires de l'organisme. Elle prend ainsi une longueur d'avance.

Source : Journal of Cell Biology, mai 2006

LE DON UTILE

50 850 €

Le laboratoire de Xavier Nassif à l'hôpital Necker à Paris a reçu 50 850 € de la Fondation en 2005 pour financer les travaux de trois jeunes chercheurs sur les infections à *Neisseria meningitidis*, bactérie responsable de méningites.



RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Comment les bactéries deviennent invulnérables

Depuis quelques années, on parle beaucoup de la multirésistance des bactéries aux antibiotiques. Et pour cause, les bactéries sont dotées d'un système qui permet à celles qui sont devenues résistantes de transmettre cette



L'hygiène est essentielle pour limiter l'incidence des infections en milieu hospitalier.

capacité à d'autres. Dans un grand nombre de cas, l'information est transmise via une séquence d'ADN mobile appelée intégron qui comporte le ou les gènes de résistance aux antibiotiques. Deux équipes de l'Institut Pasteur, dont celle de Didier Mazel, viennent d'expliquer comment ces gènes sont intégrés dans les bactéries « receveuses ». On comprend mieux maintenant pourquoi

LE DON UTILE

15 000 €

Une jeune chercheuse du laboratoire de Didier Mazel a reçu l'aide de la Fondation en 2004 pour ses travaux sur les « intégrons », impliqués dans les résistances des bactéries aux antibiotiques.



les résistances se répandent aussi « facilement » au sein des différentes populations bactériennes. Au-delà de la compréhension du phénomène, on peut envisager de produire de nouveaux médicaments capables d'empêcher le transfert de résistance d'une bactérie à une autre. L'enjeu de cette découverte prend tout son sens face aux infections nosocomiales, c'est-à-dire contractées en milieu hospitalier : les bactéries y sont nombreuses, fréquemment exposées aux antibiotiques et donc plus susceptibles de devenir résistantes. Empêcher l'acquisition de nouvelles résistances éviterait de devoir faire face à des germes contre lesquels plus aucun des antibiotiques actuellement disponibles n'est efficace. ■

Source : Nature, avril 2006

INFECTIONS NOSOCOMIALES

Une nouvelle arme contre le staphylocoque doré

Les bactéries sont de plus en plus nombreuses à développer des résistances aux antibiotiques largement utilisés. La recherche tente de trouver de nouveaux antibiotiques pour lutter contre ces micro-organismes. Mais il existe des résistances dites croisées entre un antibiotique donné et un autre de structure voisine.

Il s'agit donc de découvrir de nouvelles familles d'antibiotiques contre lesquelles les bactéries n'auraient pas encore trouvé de parade. C'est ce que vient de faire une équipe américaine, en testant une nouvelle molécule sur des souris infectées par un staphylocoque doré résistant, une bactérie extrêmement virulente

incriminée dans de nombreuses infections nosocomiales. Le nouvel antibiotique, la platensimycine, s'est montré très efficace et dépourvu de toxicité. Les études doivent encore se poursuivre avant que cette molécule ne débouche sur un médicament. ■

Source : Nature, mai 2006

CANCER

Quand l'immunité nous trahit

On sait qu'une inflammation chronique de l'organisme est associée à une incidence accrue de cancer. D'autre part, il est bien établi qu'il existe des mécanismes de régulation proches entre ces deux affections (inflammation chronique et cancer). Une équipe de recherche américaine a donc essayé de préciser le mécanisme responsable de ce lien de causalité. Elle a montré que certaines molécules de l'immunité, normalement chargées

de défendre notre organisme, pouvaient au contraire faciliter la survenue de cancers.

Cette équipe s'est intéressée aux **cytokines** appelées interleukines (IL), qui sont chargées de transmettre les messages d'alerte entre les globules blancs. Les chercheurs ont plus particulièrement étudié le rôle de l'IL-23, dont la présence en grande quantité est fréquemment observée dans les tissus aux alentours des tumeurs.

Ils ont ainsi constaté que l'IL-23 réduit la surveillance immunitaire : lorsque l'on met en contact un agent cancérogène avec la peau et que l'on injecte localement de l'IL-23, les mécanismes permettant de lutter naturellement contre la naissance d'une tumeur sont inhibés. Ce messager de l'immunité jouerait indirectement un rôle favorisant la croissance tumorale. Le développement de médicaments anti-IL-23 représente donc de nouvelles perspectives pour faire régresser les tumeurs. ■

Source : *Nature*, mai 2006

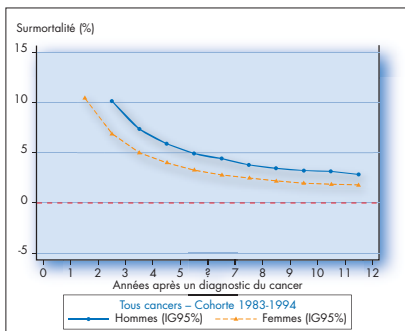
Cytokines : molécules produites par des globules blancs qui interviennent dans l'infection, l'inflammation, l'immunité et la multiplication des cellules.

La surmortalité par cancer en baisse

Par définition, la surmortalité correspond au « surrisque » de décès induit par le cancer chez un patient d'âge déterminé par rapport à une personne de même âge non malade.

Elle est en baisse et reflète les progrès diagnostiques et thérapeutiques de ces dernières années. Les chiffres, actualisés dans le cadre d'une expertise collective de l'Inserm, sont bien plus optimistes que les idées reçues : tous types de cancers confondus, la probabilité de décès par cancer dix ans après le diagnostic est de 2 %. Pour certaines tumeurs, comme le sein ou la prostate, cette probabilité est inférieure à 1 % dès la cinquième année lorsque le diagnostic a été établi à un stade précoce. De quoi modifier petit à petit l'image de cette maladie angoissante.

Source : Inserm, avril 2006



Quelques années après avoir surmonté un cancer, les anciens malades retrouvent une espérance de vie proche de la normale.

CANCER DE LA PROSTATE

Une chimiothérapie ciblée

Delivrer une chimiothérapie ou une radiothérapie directement à la hauteur d'une tumeur augmente l'efficacité du traitement tout en diminuant ses effets indésirables. Dans le cas du cancer de la prostate, l'introduction de grains d'iode ou de palladium radioactifs au niveau de la tumeur améliore les résultats cliniques. Aujourd'hui, les nanotechnologies permettent d'envisager l'application de ce même principe avec des chimiothérapies habituellement utilisées par voie veineuse. C'est ce que viennent de confirmer des chercheurs américains en testant des nanoparticules biodégradables contenant un anticancéreux chez des souris présentant un cancer de la prostate. Grâce à un système de reconnaissance moléculaire placé à leur surface, ces particules ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses et induisent, dans la majeure partie des cas, une régression de la tumeur. La confirmation de ces résultats chez l'homme apporterait une nouvelle « arme anticancer ». ■

Source : *PNAS*, avril 2006



Injectées directement au cœur de la tumeur, les nanoparticules sont capables de cibler les cellules cancéreuses et éviteront ainsi les effets secondaires d'une chimiothérapie classique.