



Inserm



RAPPORT D'ACTIVITÉ
2006
SCIENTIFIQUE



Les scientifiques
de l'Institut national de la santé
et de la recherche médicale
travaillent à améliorer
la santé humaine



L'INSERM : UNE DÉMARCHE DE RECHERCHE RÉSOLUMENT TOURNÉE VERS LE PATIENT ET SA MALADIE

06 UNE RECHERCHE FONDAMENTALE
MULTITHÉMATIQUE, ANCRÉE
DANS LA RÉALITÉ CLINIQUE ET
LA SANTÉ PUBLIQUE

11 UNE MISSION DE VALORISATION
ET DE DIFFUSION
DES CONNAISSANCES



Créé en 1964, l'Inserm est le seul institut public de recherche entièrement dédié à la recherche biomédicale et en santé publique. Il dispose pour cela d'atouts décisifs : un important potentiel de recherche fondamentale multidisciplinaire, un engagement fort vers la recherche clinique et en santé publique et des personnels motivés. Plus de 5 700 chercheurs, ingénieurs et techniciens appartenant à l'Inserm, et près de 2 500 hospitalo-universitaires travaillent dans ses laboratoires. Un réseau de partenaires lui permet d'initier et de développer des collaborations scientifiques, et de favoriser le transfert des connaissances produites vers les utilisateurs. L'Inserm s'implique fortement dans des activités de valorisation et de diffusion des connaissances, avec le souci constant d'utiliser les connaissances acquises et d'informer les patients et la société.



Une recherche fondamentale multithématique, ancrée dans la réalité clinique et la santé publique

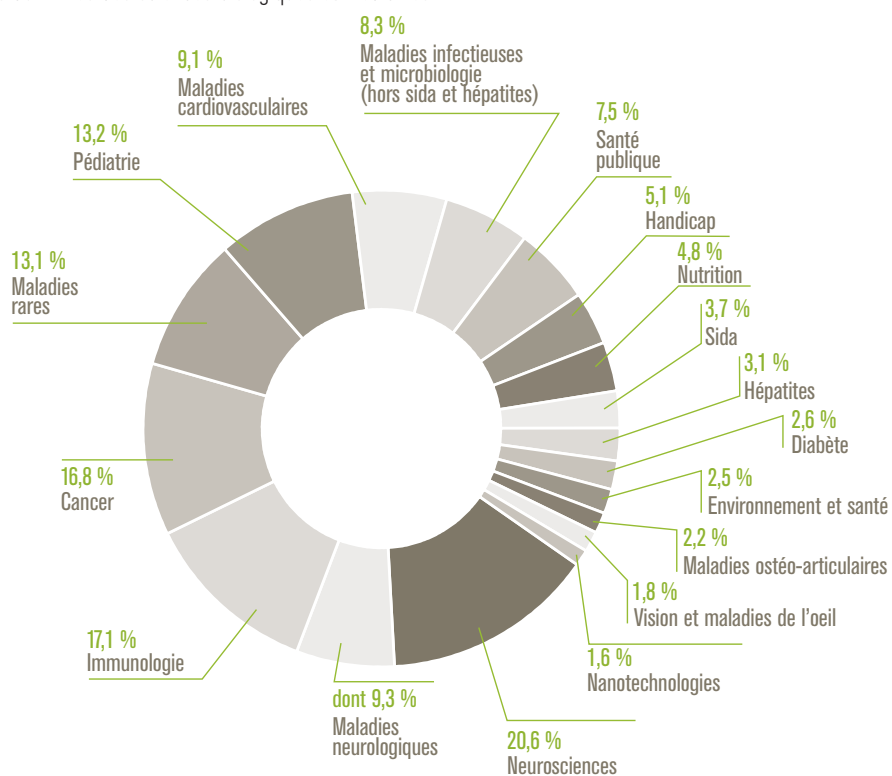
Les travaux mis en œuvre dans les laboratoires de l'Inserm s'intéressent à un large éventail de disciplines et permettent de développer, avec des approches diversifiées, des recherches sur la plupart des pathologies humaines, y compris les maladies rares.

L'Inserm est le creuset d'une alchimie complexe qui met en contact des individus et des structures de formation, d'objectifs et de sensibilité différents. Cette alliance lui permet, à partir de questions cliniques et de moyens expérimentaux pertinents, d'analyser les mécanismes fondamentaux impliqués et de dégager de nouvelles pistes pour la prévention, le diagnostic et le soin. Ces pistes peuvent être évaluées ultérieurement, notamment dans le cadre d'études menées dans des centres d'investigation clinique, créés en partenariat avec les hôpitaux. L'ensemble de ces études respecte les principes éthiques et les bonnes pratiques cliniques.

Des individus motivés

La recherche est avant tout affaire d'hommes et de femmes. La volonté de l'Inserm est d'attirer et retenir les meilleurs. Pour cela, l'Institut s'est doté d'une politique des carrières définie autour de deux axes

La dimension multidisciplinaire de la recherche à l'Inserm, traduite dans ce schéma par la répartition de l'engagement financier de l'Institut, est le reflet de son investissement dans l'ensemble des domaines des sciences biologiques et médicales.



NB : Un laboratoire étant souvent engagé dans plusieurs domaines de recherche, la somme des pourcentages présentés ici est supérieure à 100 %.

majeurs : l'un consiste à favoriser le retour de chercheurs français et la venue de chercheurs étrangers de grande notoriété, l'autre à assurer une formation de qualité aux étudiants qui travaillent dans ses laboratoires.

Des contrats d'interface, pour augmenter l'attractivité des carrières

Ces contrats ont pour objectifs de renforcer

le transfert des connaissances à la clinique, à la santé publique, à l'enseignement ou à l'industrie, ou de participer à la diffusion des connaissances vers la société. Ce dispositif peut aussi ouvrir la voie au développement de parcours de carrière européens, permettant à un chercheur Inserm de travailler à l'étranger en bénéficiant d'un contrat avec un hôpital ou une université étrangers.

UNE MALADIE RARE touche un nombre restreint de patients en regard de la population générale : sa prévalence est ainsi inférieure ou égale à 1/2 000, ce qui équivaut, en France, à un nombre de patients inférieur ou égal à 30 000. L'Inserm occupe de longue date une position phare dans la lutte contre les maladies rares, puisqu'il est à la tête de la *Task force* européenne éponyme et qu'il consacre près de 15 % de son activité à ce thème, avec un intérêt double. Il s'agit avant tout d'un intérêt compassionnel : près de la moitié de ces affections atteignent des enfants dès la naissance, et elles sont dans la majorité des cas graves, chroniques et évolutives, la survie des patients étant souvent en jeu. D'un autre côté, les recherches sur ces maladies rares peuvent également déboucher sur des découvertes applicables à des affections plus répandues, comme l'hypertension artérielle ou le diabète, maladies multifactorielles dont l'une des composantes peut reposer sur un mécanisme semblable à celui affecté dans une maladie rare. L'engagement de l'Inserm vis-à-vis des maladies rares ne se résume pas à la recherche menée par ses propres équipes, mais prend également une dimension d'information : l'Institut est ainsi à l'origine, avec la Direction générale de la Santé, de la création d'Orphanet qui, en plus de la production d'une base de données, européenne, sur les maladies rares et les médicaments orphelins, développe des produits d'information à destination des malades, de leur famille et de leurs soignants.

Des contrats (chercheurs juniors, Avenir) pour attirer les jeunes

S'il est fondamental de maintenir l'offre de positions permanentes afin de garantir que les projets pourront s'inscrire dans la durée, il est également essentiel, pour l'avenir de la recherche, de fournir aux jeunes la possibilité de démontrer leur valeur dans des conditions réelles.

L'Inserm propose à de jeunes chercheurs un véritable parcours professionnel leur permettant de développer un projet de recherche sur cinq ans, avec une évaluation à 3 ans, en bénéficiant des garanties dont disposent leurs aînés. Ce dispositif présente l'avantage de permettre aux lauréats de démontrer leur capacité d'autonomie et de s'assurer de leur désir de poursuivre une carrière dans la recherche, avant de poser leur candidature sur un poste permanent.

Des stages post-doctoraux à l'étranger

Dans le cadre d'une collaboration avec les *National Institutes of Health* américains, l'Inserm propose à de jeunes doctorants sélectionnés d'effectuer un stage post-doctoral, financé par les NIH, dans des laboratoires dont la qualité et la capacité d'accueil sont garanties. Ce dispositif est appelé à s'élargir à d'autres institutions, notamment européennes.

L'École de l'Inserm, pour renforcer les liens entre recherche et médecine

La formation et la participation accrue du milieu médical constituent un enjeu fondamental de la recherche biomédicale. L'Inserm propose à des étudiants en médecine ou en pharmacie, sélectionnés sur concours, d'accéder, dès le début de leurs études, à une formation à la recherche sanctionnée par un master. Ce dispositif s'inscrit dans la mise en place d'une filière *MD-PhD*. L'École de l'Inserm propose également une formation médicale à ses personnels non médecins, afin de les sensibiliser au transfert et à la recherche clinique. Enfin, l'Inserm cherche à favoriser l'intégration des médecins dans des unités de recherche, notamment par le biais des postes d'accueil pour internes et des contrats d'interface pour médecins hospitaliers ou hospitalo-universitaires.

Une organisation de la recherche en constante évolution

Pour servir au mieux sa mission, l'Inserm fait évoluer son organisation afin d'accroître l'efficacité de ses structures et son intégration dans les grands programmes de recherche nationaux et européens. Cette évolution s'inscrit également dans la mise en œuvre de partenariats forts avec les universités,

les hôpitaux, les autres EPST (CNRS, CEA et INRA, en particulier), ainsi qu'avec les associations de malades. L'ensemble de ces partenariats est fondé sur la notion d'échanges, et sur la prise en compte de la demande sociétale et celle des malades.

Un renforcement de la masse critique des laboratoires

L'équipe est l'élément clef de la recherche biomédicale, et c'est de l'acuité de la sélection des équipes et de l'attention portée à leur renouvellement que dépendra la qualité de la recherche de demain. Pour accroître leur efficacité, ces équipes doivent se rassembler pour obtenir une masse critique scientifique et opérationnelle. C'est l'objectif de la politique de centres de recherche initiée depuis quelques années par l'Institut.

Une mutualisation des plateformes de recherche

L'Inserm est, avec le CNRS, l'INRA et le CEA, partie prenante du comité RIO

UNE PLATEFORME permet le regroupement, sur un même site, des équipements et des moyens humains destinés à offrir à une communauté d'utilisateurs des ressources technologiques de haut niveau. Les domaines couverts par ces structures sont, en sciences du vivant, au nombre de six : séquençage, transcriptome, protéome ; imagerie *in vivo*, imagerie cellulaire, microscopie électronique ; animaleries, explorations fonctionnelles, expérimentations végétales ; banques et collections ; biologie structurale ; bio-informatique. Ces structures veillent à répondre aux critères de la charte des plateformes, comprenant notamment l'ouverture à la communauté scientifique, la réalisation d'activités de recherche propres, une démarche de qualité type ISO 9001 et des activités de formation et de valorisation.

(réseau interorganismes). Ce réseau permet de mutualiser les efforts financiers et les ressources humaines des établissements de recherche autour de plateformes technologiques.

Des programmes de recherche conjoints à l'échelle nationale

L'Inserm a pris l'initiative de plusieurs programmes nationaux de recherche, véritables *task forces* associant à des chercheurs et médecins spécialistes d'un domaine, issus du secteur public ou privé, des représentants de la société civile : associations de malades ou caritatives, fondations, caisses d'assurance maladie, mutuelles... Au nombre de huit aujourd'hui, ces programmes nationaux de recherche s'intéressent aux principaux problèmes de santé, notamment à ceux liés à l'allongement de la longévité et à la modification des modes de vie : maladies cardiovasculaires, diabète, nutrition, maladies ostéo-articulaires, hépato-gastro-entérologie, reproduction-endocrinologie, dermatologie et organes sensoriels.

Un soutien à la recherche clinique

L'Inserm est également promoteur d'essais et d'investigations cliniques dans tous ses domaines de compétences : physiopathologie, prévention et diagnostic. Un département a été créé pour encadrer et soutenir cette activité. Il assure aux investigateurs travaillant dans les unités de l'Institut une aide au montage d'essais cliniques et à leur présentation devant les différentes autorités de régulation.

Les centres d'investigation clinique, créés avec la même logique de mutualisation, il y a plus de dix ans, avec les centres hospitaliers universitaires (CHU) et le soutien du ministère de la Santé, constituent un outil

majeur pour la recherche clinique. Aujourd'hui mis en réseau, ils offrent, en partenariat avec les CHU, les centres de lutte contre le cancer et certaines universités, un support logistique et technique à des projets de recherche sur l'homme, ouverts aux unités Inserm, aux services hospitaliers et aux industriels.

En parallèle, l'Inserm soutient la constitution et le suivi de cohortes à des fins épidémiologiques, ainsi que la création de centres de ressources biologiques permettant, à travers l'organisation de collections d'échantillons biologiques, la mise à disposition de matériel d'étude pour la recherche.

Un partenariat d'exception avec les patients

Depuis trois ans, l'Inserm renforce sa politique de dialogue et de partenariat avec les associations de malades. La Mission Inserm-Associations veille à inscrire le rôle des patients et de leur famille dans la politique

de recherche de l'Institut, notamment par leur présence au sein du comité d'orientation stratégique de plusieurs programmes nationaux de recherche.

Une ouverture vers l'international

L'Inserm mène une action volontariste pour s'inscrire dans la dynamique de mondialisation.

Une présence renforcée dans le monde

L'Institut s'est attaché à développer, en liaison avec ses partenaires internationaux, des binômes laboratoires français-laboratoires étrangers (LEA ou LIA) et des unités Inserm à l'étranger. Le positionnement international de l'Inserm est aujourd'hui une réalité.

Une participation croissante aux programmes européens ou mondiaux

La participation de l'Inserm aux programmes du 6^e PCRDT (Programme cadre de recherche et de développement technologique) a été particulièrement importante. Elle a impliqué 127 équipes Inserm, dont 32 coordinatrices de projets.

L'Inserm est également l'instigateur de la mise en réseau des centres de recherche clinique au niveau européen, et participe à la réflexion actuelle sur l'ouverture des programmes communautaires aux infrastructures de recherche dans le domaine biomédical. Il collabore également au suivi du développement de la plateforme technologique européenne *Innovative medicine initiative*. L'Institut a parallèlement rencontré des succès importants dans le cadre du programme Euryi, dont l'objectif est de soutenir les projets de jeunes chercheurs post-doctorants d'un très haut niveau scientifique, en leur offrant l'opportunité de constituer une équipe de grande visibilité

LA MISSION INSERM-ASSOCIATIONS

a pour vocation de renforcer les liens entre la recherche et les associations de malades, de personnes handicapées et de leur famille, avec l'objectif de prendre en compte leurs demandes et leur avis, de la définition des programmes de recherche jusqu'à la diffusion des connaissances acquises. Les actions mises en œuvre prévoient une participation des associations aux comités d'orientation stratégique des programmes de recherche et aux instances évaluant les dossiers d'essais cliniques ; des formations spécifiques, dispensées par l'Inserm, leur permettent de s'approprier les concepts et méthodologies de la recherche, et de faciliter ainsi leur dialogue avec les chercheurs et cliniciens ; enfin, l'information des patients est privilégiée grâce à la création d'un site web dédié à la Mission Inserm-Associations et grâce à l'organisation régulière de rencontres entre les partenaires concernés.

L'implantation de l'Inserm à l'international lui permet aujourd'hui d'être présent sur l'ensemble des continents de l'hémisphère nord.



internationale. En 2006, deux nouveaux lauréats ont été récompensés, portant leur nombre à six au total depuis 2004.

Les actions en faveur de la mobilité internationale des chercheurs connaissent aujourd'hui une nouvelle impulsion avec la signature récente, par l'Inserm, de la Charte européenne des chercheurs et du Code de conduite pour le recrutement des chercheurs. L'Inserm prépare également l'ouverture à l'Europe du dispositif des contrats d'interface chercheurs.

Enfin, au niveau mondial, l'Inserm collabore avec les NIH sur plusieurs thématiques développées dans le cadre de programmes nationaux de recherche (sur les maladies cardiovasculaires, notamment) ou d'actions thématiques concertées (par exemple sur l'alcool).

Une évaluation de qualité

L'Inserm fait évoluer ses procédures d'évaluation et l'internationalise en ayant,

de plus en plus, recours à des experts européens. Cette évaluation prend en compte les différents aspects du travail des chercheurs, la qualité et l'originalité de leur projet, la production scientifique (avec un recours accru aux analyses bibliométriques), la qualité de la formation des jeunes, le transfert des connaissances dans et en dehors du monde académique et les applications issues des recherches.

Des résultats à la hauteur de l'investissement consenti

L'Inserm produit un nombre de publications d'excellence comparable à celui du *Medical Research Council* (MRC) britannique ou des *National Institutes of Health* (*intramuros*) (NIH) américains, comme en témoigne le tableau ci-dessous.

Indice H et présence au Top 1 % : comparaison internationale

	1996	2000	2005	1995-2005
	Indice H	Indice H	Indice H	Top 1 %
NIH	166	153	47	-
Inserm	145	110	37	535
MRC	142	113	36	513

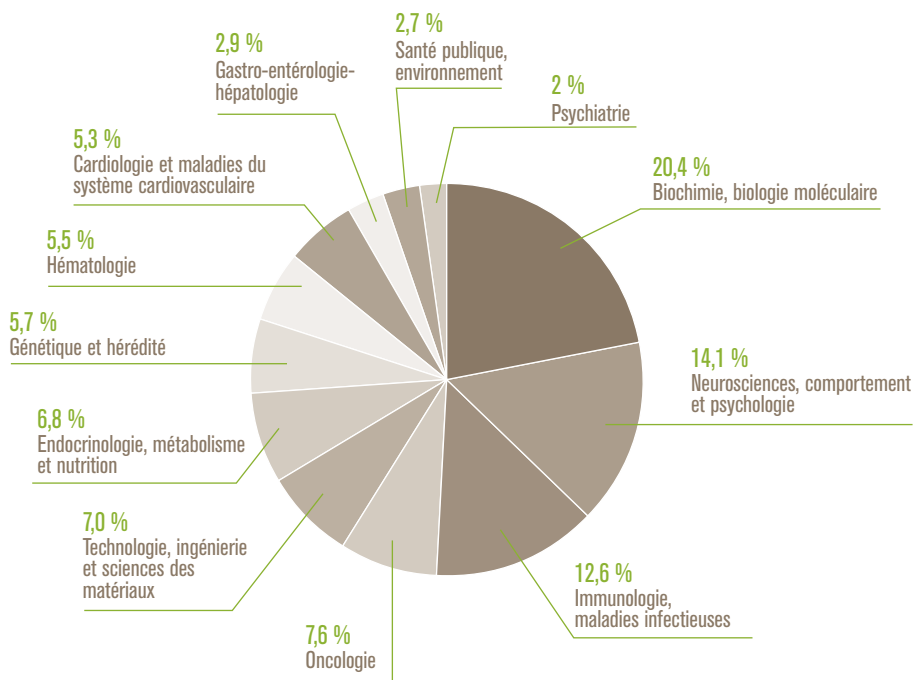
L'indice H correspond au nombre n d'articles cités au moins n fois.

Le Top 1 % correspond, par domaine de recherche et par année, au 1^{er} centième des publications classées par fréquence de citation.

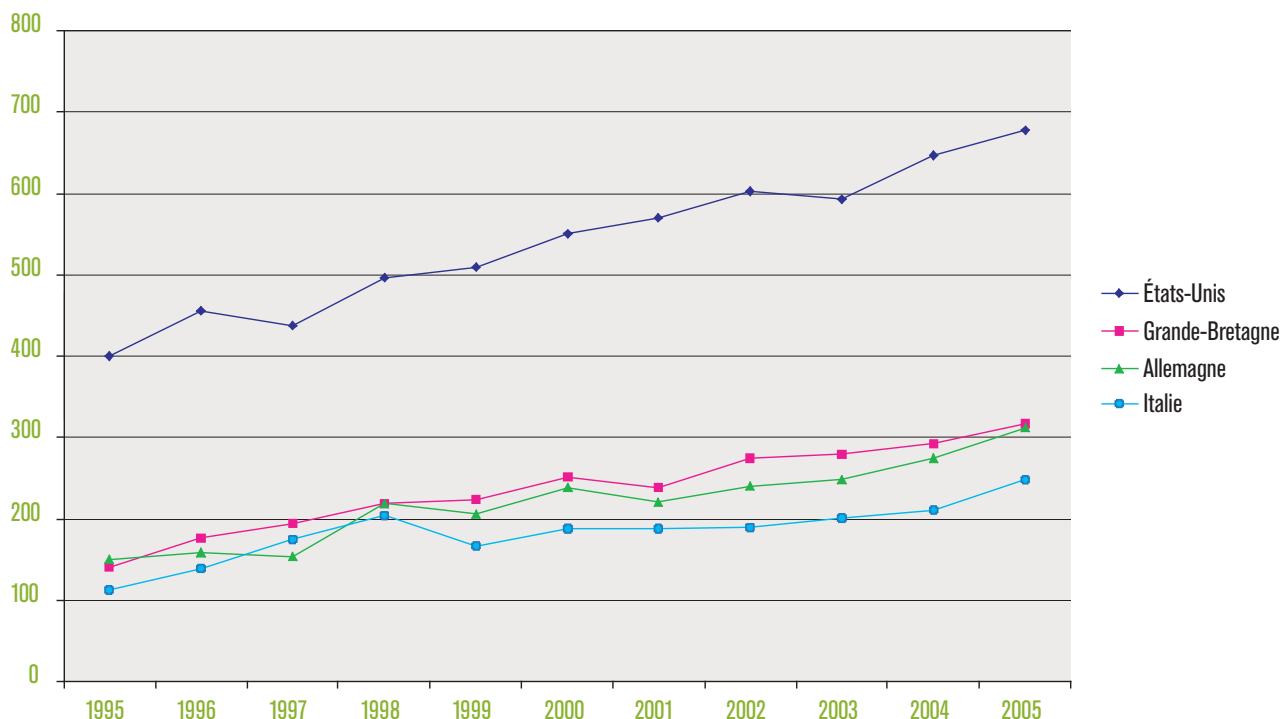
L'Inserm a publié 5 738 articles en 2006, notamment dans les domaines où l'Institut a une spécificité importante : neurosciences et immunologie, mais aussi oncologie et endocrinologie-métabolisme-nutrition.

Il importe également de souligner que l'ouverture de l'Inserm à l'international se traduit de façon très claire au niveau des publications, qui montrent un nombre croissant de travaux réalisés en collaboration avec de nombreux partenaires étrangers.

Répartition (%) 2006 des publications par grandes thématiques (sous-domaines ISI)



Évolution 1995-2005 des publications collaboratives de l'Inserm avec ses principaux partenaires internationaux



Une mission de valorisation et de diffusion des connaissances

La mission de l'Inserm ne se limite pas à la production de connaissances, mais s'étend aussi à leur valorisation, *via* un transfert vers la clinique, l'industrie et les pouvoirs publics. L'Institut s'implique également dans la diffusion de l'information scientifique et médicale, acquise dans ses laboratoires, vers la société civile. L'ensemble s'inscrit dans une nécessaire réflexion éthique liée, notamment, à l'accélération actuelle des avancées scientifiques.

Une politique volontariste de valorisation de la recherche

Créée en 2001, Inserm Transfert a pour mission d'établir une collaboration entre des équipes de recherche de l'Inserm et des industriels, afin de promouvoir le développement de produits de santé issus de leurs découvertes. Cette filiale privée de l'Inserm aide les chercheurs à établir la preuve de concept de leur innovation, étape indispensable pour passer d'un concept émergent, issu de la recherche, au développement de méthodes

LA PREUVE DE CONCEPT

apporte la confirmation de la faisabilité technique et économique d'une invention. Cette étape consiste, par exemple, à apporter la preuve expérimentale, sur un modèle animal reconnu, qu'un candidat médicament peut concrètement atténuer ou corriger une pathologie définie. Dans une industrie où une molécule sur 100 000 devient finalement un médicament, les étapes de preuve de concept sont autant d'écueils que les chercheurs parviennent à franchir plus aisément avec l'aide d'Inserm Transfert. Cette démarche d'accompagnement permet aux équipes de recherche de l'Inserm de porter davantage de projets de recherche à leur terme, afin d'aboutir à une meilleure offre de soins : le transfert de la recherche fondamentale au chevet du patient devient plus encore une réalité.

ou de produits innovants. Elle intervient pour le dépôt des brevets et pour la recherche de partenaires industriels. À terme, les développements et les études complémentaires permettent de renforcer la protection et l'exploitation de la découverte et d'en faciliter la valorisation, soit par un transfert vers un partenaire industriel, soit par la création d'une entreprise attractive pour des investisseurs. Cette activité reçoit aujourd'hui un écho très favorable, à la fois dans la communauté scientifique et chez les industriels.

Les activités d'expertise

L'Inserm développe depuis près de quinze ans une activité d'expertise destinée aux pouvoirs publics et aux décideurs privés

L'EXPERTISE COLLECTIVE fournit aux partenaires de l'Inserm un éclairage scientifique réalisé à partir de l'analyse critique de la littérature internationale. La synthèse qui en est faite, ainsi que d'éventuelles recommandations, permettent de guider les décideurs dans la définition de leurs actions de recherche, de prévention et de soins. Au-delà de cette réponse donnée aux commanditaires, les rapports d'expertise font également l'objet d'un débat avec les professionnels du domaine concerné et d'une diffusion, sous une forme vulgarisée, vers un plus large public.

(ministères, offices parlementaires, caisses d'assurance maladie, associations, mutuelles, industriels...). De nombreuses expertises, qui constituent des documents d'aide à la décision, ont été produites pour répondre à leur demande.

Un souci constant d'informer

Le renforcement des liens entre sciences et société est une préoccupation forte de l'Institut. Au-delà de sa présence auprès des médias et sur des manifestations

destinées au grand public (Fête de la science, salons du livre ou de l'éducation...) ou aux professionnels (Carrefour européen des biotechnologies, salons médicaux...), l'Inserm a imaginé des actions qui lui sont propres.

Les Cafés Santé Inserm sont organisés autour de la rencontre, sur un thème précis, de chercheurs, praticiens hospitaliers, personnalités des domaines de l'éthique, de la santé publique, de la sociologie, du monde industriel ou économique, représentants d'association de malades ou, enfin, personnes simplement intéressées. Ces débats sont nés du souhait de l'Institut que s'instaure un dialogue entre personnes partageant, à titre professionnel ou personnel, des préoccupations communes en termes de recherche en santé.

Les Réseaux Inserm Jeunes sont, quant à eux, destinés aux jeunes de 15 à 20 ans intéressés par la recherche médicale. Encadrés par une équipe d'animation, ils abordent, tout au long de l'année, les grandes problématiques de la recherche en santé, de ses approches les plus fondamentales à ses implications économiques, sociologiques et éthiques. Ils s'informent en découvrant les métiers de la recherche et en s'initiant à la démarche scientifique, se forment en menant une réflexion personnelle et collective sur les progrès de la recherche biomédicale et de ses applications en santé, et communiquent en menant des actions concrètes de diffusion des connaissances vers le grand public.

Une préoccupation éthique

L'Inserm s'est également engagé dans une réflexion éthique liée à son activité de recherche dans le domaine biomédical. Le comité Ermes a pour missions de favoriser l'intégration de la réflexion éthique à la pratique de la recherche biomédicale, de

sensibiliser et former le personnel de recherche au questionnement éthique et d'être un acteur, à part entière, du dialogue entre la communauté scientifique et médicale de l'Inserm et la société.

L'importance prise aujourd'hui par le **QUESTIONNEMENT ÉTHIQUE** reflète à la fois les évolutions de la recherche biomédicale et le souhait de la société de s'y impliquer. Et l'actualité, ces dernières années, a largement alimenté la réflexion autour de l'éthique en santé - recherches sur les cellules souches, mise sur le marché de tests génétiques, notion de déterminisme génétique dans le domaine du handicap ou des maladies complexes, en particulier celles qui affectent le comportement, menaces de pandémies virales, mais aussi autour de l'intégrité scientifique, des conflits d'intérêts des équipes de recherche . . . Parallèlement, l'Inserm anime une démarche de réflexion prospective, notamment autour des enjeux éthiques des relations entre la recherche et les associations de malades, et de la communication scientifique à destination de la société.

FAITS MARQUANTS 2006 : DE NOUVELLES PISTES DE PRÉVENTION, DE DIAGNOSTIC ET DE SOIN

14 LES TRAITEMENTS DE DEMAIN

24 SANTÉ PUBLIQUE ET PRÉVENTION

27 NOUVEAUX OUTILS
DIAGNOSTIQUES

29 PRONOSTIC ET TRAITEMENTS
À LA CARTE



Ce chapitre propose un choix de publications, brevets, essais cliniques, projets européens et contrats Avenir, témoins de l'effort de recherche de l'Institut. Cette sélection a été, pour cette année, guidée par le souhait de mettre en avant le continuum entre la recherche fondamentale et ses retombées dans le domaine de la santé, aussi bien sur le plan thérapeutique que diagnostique ou pronostique.



LES TRAITEMENTS DE DEMAIN

L'interféron au cœur du syndrome de Sjögren

Gottenberg JE, et al. *Proc Natl Acad Sci* 2006 ; 103 : 2770-5

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune systémique, qui se caractérise principalement par une sécheresse très invalidante de la bouche et des yeux, ainsi que par des douleurs diffuses, une inflammation des articulations, une grande fatigue et l'atteinte de différents organes (peau, poumons, reins, cerveau...). Primitif ou secondaire à une autre maladie auto-immune, il est également associé dans 5 % des cas au développement d'un lymphome à cellules B non hodgkinien. Son caractère relativement commun explique le nombre important de travaux menés pour tenter d'expliquer les mécanismes physiopathologiques qui président à son apparition. Bien que cette maladie fasse clairement intervenir des facteurs génétiques et environnementaux, aucune forme familiale n'a encore pu être isolée, ce qui limite l'intérêt de cartographier le génome à la recherche de gènes particuliers.

Une équipe emmenée par Xavier Mariette (unité Inserm 802, Le Kremlin-Bicêtre) s'est attachée à élucider l'étiologie du syndrome de Sjögren en pratiquant une

analyse globale, comparative entre patients et sujets contrôles, des gènes exprimés dans un de ses organes cibles, les glandes salivaires. Les résultats montrent que ce syndrome est associé à une augmentation de l'expression de 21 gènes inductibles par les interférons α ou γ , et par une diminution de l'expression de deux protéines impliquées, quant à elles, dans l'inhibition de l'inflammation. Parmi les protéines dont le niveau d'expression est augmenté, on retrouve notamment deux récepteurs *Toll-like* et trois membres de la famille *IFITM* (*interferon-induced transmembrane protein*), ainsi que la protéine *BAFF* (*B-cell activating factor of the TNF family*), également surexprimée dans les cellules épithéliales oculaires des sujets malades. *TLR9*, l'un des facteurs surexprimés, est un récepteur de l'immunité innée présent à la surface des cellules dendritiques plamacytoïdes, et le marquage par immuno-histochimie d'échantillons salivaires a effectivement permis d'identifier la présence de ces cellules chez les patients, alors qu'elles sont absentes chez les sujets contrôles.

Ces résultats indiquent que le syndrome de Sjögren pourrait résulter de l'existence d'un cercle vicieux au cours duquel interagissent immunité innée (notamment

via une activation de certains *TLR*) et immunité adaptative (*via* l'activation des cellules dendritiques plamacytoïdes productrices d'interféron), aboutissant à l'installation et à la persistance d'un état inflammatoire. Dès lors, les pistes pour un traitement de cette maladie, aujourd'hui orpheline, semblent devoir s'orienter vers un blocage des effets de l'interféron, une inhibition de sa synthèse exposant en effet les patients à un risque infectieux ou cancéreux accru. Dans ce contexte, la protéine *BAFF* semble être un candidat prometteur, non seulement dans le traitement du syndrome de Sjögren, mais également dans celui d'autres maladies auto-immunes au cours desquelles son expression est augmentée.

XIAP, syndrome lymphoprolifératif et traitement du cancer

Rigaud S, et al. *Nature* 2006 ; 444 : 110-4

Le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP) est une pathologie rare du système immunitaire. Il se traduit par une susceptibilité forte aux infections par le virus Epstein-Barr. Ce dernier, appartenant à la famille des herpès virus, provoque des mononucléoses infectieuses

et est impliqué dans certaines formes de cancer. Chez les enfants sains, l'infection par le virus Epstein-Barr est habituellement inoffensive, souvent asymptomatique. Mais chez sujets atteints par le XLP, elle se traduit par une mononucléose infectieuse fulminante et divers symptômes : syndrome d'activation macrophagique (lymphohistiocytose hémophagocytaire), hypogammaglobulinémie progressive, lymphomes. L'issue peut être fatale. L'équipe de Sylvain Latour (unité Inserm 768, Paris) a étudié une cohorte de 18 familles atteintes par le XLP. Le profil génétique des individus a révélé que trois familles ne présentaient pas les mutations du gène *SAP*, habituellement impliquées dans le XLP (60 % des cas). En revanche, les chercheurs ont identifié des mutations jusqu'alors inconnues du gène *XIAP*, qui code pour une molécule (*X-linked inhibitor of apoptosis*) impliquée dans la régulation de l'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire. L'expression défectueuse du gène *XIAP* se traduit par des perturbations significatives dans la survie et la différenciation des lymphocytes T *natural killer*, dont le rôle est notamment de protéger l'organisme contre les infections. Cette étude montre qu'un défaut de *XIAP* peut entraîner l'apparition d'un syndrome lymphoprolifératif. Or *XIAP* a été considérée récemment comme une cible intéressante pour le traitement des cancers et des inhibiteurs de *XIAP* font même actuellement l'objet d'essais cliniques. Il faudra certainement être très vigilant sur l'existence possible d'effets secondaires de ces molécules.

Une bithérapie prometteuse pour combattre le cancer de la prostate

Annicotte JS, et al. *Mol Cell Biol* 2006 ; 26 : 7561-74

S'attaquer au cancer de la prostate, c'est lutter contre le cancer masculin le plus

fréquent et l'une des trois premières causes de mortalité par cancer chez l'homme. Aujourd'hui, la thérapie par inactivation du récepteur des androgènes constitue l'alternative à l'ablation de la prostate en cas de cancer hormonodépendant, situation la plus courante. Toutefois, de nombreux patients rechutent au décours du traitement et développent un cancer non hormonodépendant, rapidement progressif, à haut potentiel métastatique et, pour l'heure, incurable. Il devenait impératif de se tourner vers la recherche d'autres molécules impliquées dans la prolifération, l'apoptose et la différenciation cellulaires.

Un membre de la superfamille des récepteurs nucléaires d'hormones, PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*), retient aujourd'hui toute l'attention. De fait, ce récepteur est surexprimé dans plusieurs types de tumeurs, dont celle de la prostate, et ses agonistes entraînent une inhibition de la prolifération et une augmentation de l'apoptose de cellules cancéreuses originaires du sein, de la prostate ou du poumon, notamment ; bien que leur mécanisme d'action soit encore mal connu (on connaît cependant leur interaction avec certaines cyclines, régulatrices du cycle cellulaire), ces ligands de PPAR γ semblent bien représenter une classe d'agents très prometteurs pour le traitement du cancer de la prostate.

Pourtant, le passage de la culture cellulaire à l'homme s'est accompagné d'une certaine désillusion : aucune des études menées n'a pu démontrer que le traitement par un agoniste de PPAR γ permettait d'améliorer le pronostic des patients cancéreux. Et pour cause : PPAR γ n'est activable par ses agonistes que si l'état de répression transcriptionnelle de la cellule est levé, par une inhibition de l'activité histone désacétylase. Lluís Fajas et ses collaborateurs (Équipe Avenir, unité Inserm 540, Montpellier) ont ainsi montré qu'un

traitement combiné « agoniste de PPAR γ (pioglitazone) + inhibiteur d'histone désacétylase (acide valproïque) » était plus efficace que chacun des agents isolés pour inhiber la croissance tumorale dans un modèle murin de xénogreffe de cancer de la prostate. Ce traitement combiné permet également de diminuer le potentiel invasif et métastatique de cellules tumorales par le biais d'une activation, par PPAR γ , du gène de l'E-cadhérine, une protéine notamment impliquée dans le maintien des jonctions adhérentes intercellulaires.

Ces résultats ouvrent des perspectives encourageantes pour le traitement du cancer de la prostate, qui atteint chaque année près de 40 000 nouveaux sujets en France.

Enfin une piste pour le traitement des métastases osseuses ?

Boucharaba A, et al. *Proc Natl Acad Sci* 2006 ; 103 : 9643-8

L'os est une localisation fréquente de métastases au cours de différents cancers, un phénomène qui s'accompagne d'une morbidité considérable en termes de douleur et de handicap. Si, à l'heure actuelle, la seule réelle prise en charge thérapeutique des métastases osseuses est palliative, et vise notamment à lutter contre la résorption osseuse déclenchée par la présence des cellules tumorales, c'est en raison de l'absence de molécules capables de s'opposer à la progression métastatique elle-même.

Olivier Peyruchaud et l'équipe d'Ahmed Boucharaba (unité Inserm 664, Lyon) se sont intéressés à l'acide lysophosphatidique (LPA), un lipide qui, sécrété par les plaquettes, porte une activité de type facteur de croissance et stimule *in vitro* la prolifération, la migration et l'invasion de cellules tumorales. Bien que son implication ait également été démontrée, *in vivo*, dans la formation des métastases osseuses au cours des cancers du sein ou de l'ovaire,

son mécanisme d'action restait jusque récemment en partie non élucidé.

Parmi les récepteurs du LPA exprimés par les cellules cancéreuses, c'est le type LPA₁ qui semble le principal responsable de son action sur la promotion des métastases et la destruction osseuses. De fait, sa mise sous silence ou son blocage entraînent une diminution de la charge tumorale, dans l'os comme dans les tissus mous, et de la résorption osseuse déclenchée par les cytokines pro-ostéoclastiques produites par les cellules tumorales.

L'utilisation d'agents antiplaquetaires pour contrer l'effet du LPA s'est révélée peu concluante, et même difficilement applicable chez des patients souffrant souvent de saignements liés à la toxicité plaquettaire des chimiothérapies qui leur sont administrées. La mise en évidence, ici, qu'une inhibition spécifique du récepteur LPA₁ permet de s'opposer aux interactions entre cellules tumorales et LPA, tout en épargnant les fonctions plaquettaires normales, constitue une avancée majeure. Ce traitement par un antagoniste du récepteur LPA₁, qui se traduit chez la souris par l'inhibition conjointe de la progression tumorale et de la synthèse des cytokines pro-ostéoclastiques, constitue un véritable espoir de disposer un jour d'une thérapie des métastases osseuses à visée curative.

Apoptose et leucémie aiguë myéloïde

Carvalho G, et al. *Oncogene* 2006 ; advance online publication 16/10/2006

Les syndromes myélodysplasiques (MDS) sont des affections clonales des cellules souches hématopoïétiques, qui présentent un trouble de différenciation aboutissant à un avortement intramédullaire des précurseurs myéloïdes et à des cytopénies sanguines. La

maladie évolue tardivement en leucémie aiguë myéloïde (AML), du fait de la suppression de la mort cellulaire programmée (apoptose) entraînant la prolifération clonale. L'équipe réunie autour de Guido Kroemer (unité Inserm 848, Villejuif) a analysé la manière dont l'activation du facteur de transcription NF- κ B dans les cellules blastiques infiltrant la moelle osseuse des patients conduit à l'arrêt de l'apoptose. Cette activation dépend elle-même du complexe protéique kinase IKK (IKK- α , - β et - γ), dont l'expression est régulée par le gène NEMO (*NF- κ B essential modulator*). Dans une culture de lignées cellulaires humaines MDS et AML (P39, MOLM13, THP1 et MV4-11), l'inhibition sélective de l'oligomérisation du sous-domaine IKK- γ conduit à restaurer l'apoptose défaillante et à bloquer l'apparition de la leucémie aiguë. Ce processus moléculaire représente donc une cible potentielle de futurs traitements, d'autant que l'utilisation de tels inhibiteurs sélectifs devrait limiter les effets secondaires du blocage de l'expression de la protéine IKK γ /NEMO.

Bloquer HSP70 pour renforcer la sensibilité des tumeurs à la chimiothérapie

Schmitt E, et al. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 4191-7

La protéine de choc thermique HSP 70 (*heat shock protein 70 KDa*) inhibe le processus apoptotique en intervenant sur les voies dépendante et non dépendante de la caspase, par sa liaison aux protéines pro-apoptotiques Apaf-1 (*apoptotic protease activation factor-1*) et AIF (*apoptosis-inducing factor*), respectivement. Un grand nombre de cellules tumorales expriment de façon constitutive HPS 70, une expression qui, dans des cancers tels que celui du sein,

de l'endomètre ou du rein, ou dans les glioblastomes, est associée à une augmentation de la survenue de métastases, à une certaine résistance à la chimiothérapie et à la radiothérapie et, par là-même, à un pronostic défavorable.

L'équipe de Carmen Garrido (unité Inserm 517, Dijon) avait précédemment montré que le peptide synthétique ADD70, de séquence semblable à celle de la portion du facteur AIF impliquée dans son interaction avec HSP 70, était capable de neutraliser HSP 70 dans le cytosol et de rendre les cellules ainsi traitées plus sensibles, *in vitro*, à divers stimuli de mort. Cette fois, c'est *in vivo* que l'équipe a démontré le potentiel du peptide ADD70, dans des modèles animaux de cancer du côlon (rat) et de mélanome (souris) : l'expression du peptide ADD70 par les cellules tumorales injectées aux animaux retarde le développement de la tumeur et limite la formation des métastases. Ces phénomènes sont corrélés avec une infiltration plus importante des tumeurs par des lymphocytes CD8⁺, qui sont probablement responsables de cette moindre formation tumorale. De plus, la sensibilisation des cellules tumorales à la chimiothérapie, précédemment observée *in vitro*, est confirmée *in vivo* dans ces modèles animaux : ADD70 renforce l'effet du cisplatine, mais également celui du peptide 17AAG, un inhibiteur de la protéine HSP90 impliquée dans le contrôle négatif de l'apoptose caspase-dépendante. Ce dernier, seul inhibiteur des HSP disponible, fait actuellement l'objet d'un essai thérapeutique de phase II, avec de premiers résultats encourageants dans le traitement du mélanome.

Le peptide ADD70, quant à lui, démontre ici un potentiel intéressant comme adjuvant de thérapies anticancéreuses, notamment dans le cadre du cancer du côlon ou du mélanome.

Lutter contre les maladies inflammatoires intestinales : la leçon des shigelles

Kim DW, et al. *Proc Natl Acad Sci* 2006 ; 102 : 14046-51; Arbibe L, et al. *Nat Immunol* 2006 ; 8 : 47-56

La shigellose, ou dysenterie bacillaire, est une des maladies diarrhéiques les plus sévères, à l'origine de 600 000 à un million de décès par an. Les bactéries responsables de cette maladie, les shigelles, envahissent les cellules épithéliales intestinales, puis le tissu constituant la muqueuse recto-colique, ce qui aboutit à une recto-colite aiguë marquée par une destruction tissulaire inflammatoire sévère.

L'équipe de Philippe Sansonetti (unité Inserm 786, Paris) a démontré que les shigelles pouvaient manipuler le profil de la réponse inflammatoire intervenant en première ligne de défense de l'hôte, afin de survivre dans l'épithélium intestinal. L'activation des gènes pro-inflammatoires dans la cellule de l'hôte dépend en grande partie d'une activation de la signalisation impliquant NFκB, une voie que les shigelles sont capables de bloquer à deux niveaux. D'une part, les bactéries injectent dans les cellules cibles, par le biais d'une « seringue moléculaire », la protéine OspG, qui maintient le facteur NFκB inactif au sein d'un complexe cytoplasmique. D'autre part, une seconde protéine injectée par la bactérie, OspF, agit au niveau du noyau en empêchant une des modifications épigénétiques (phosphorylation de l'histone H3) favorisant l'accès de NFκB à ses promoteurs cibles, et donc l'activation de gènes pro-inflammatoires essentiels à la réponse innée.

Il est alors tentant de transposer ces découvertes au traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, comme la recto-colite hémorragique ou la maladie de Crohn, en mimant les stratégies mises

au point par les shigelles pour déjouer les défenses de son hôte humain.

Ralentir la cirrhose en bloquant un récepteur des cannabinoïdes

Teixeira-Clerc F, et al. *Nat Med* 2006 ; 12 : 671-6

Le nombre de décès liés aux complications d'une cirrhose est, en France, d'environ 14 000 par an. La cirrhose est secondaire à l'accumulation progressive d'une fibrose dans le foie, en réponse à une agression chronique d'origine alcoolique, virale (virus de l'hépatite B ou C) ou métabolique (stéato-hépatite non alcoolique). Si réduire ou supprimer l'accumulation de fibrose est bien le moyen de s'opposer au développement d'une cirrhose, cet objectif bute aujourd'hui sur l'absence de molécule « antifibrosante » dont l'efficacité ait été établie chez l'homme.

Or, il a été observé que la consommation quotidienne de cannabis par des patients atteints d'une hépatite chronique C accélère leur évolution vers la cirrhose. L'équipe de Sophie Lotersztajn (unité Inserm 581, Paris) a donc évalué le rôle d'une stimulation des récepteurs des cannabinoïdes dans la progression de la fibrose. Si les récepteurs CB1 sont fortement exprimés dans le foie des patients cirrhotiques, leur activation accélère chez la souris le passage à la cirrhose en raison d'une stimulation des cellules génératrices de fibrose.

À partir de là, les auteurs ont montré qu'une molécule antagoniste du récepteur CB1 ralentit la progression de la fibrose aussi bien dans trois modèles de fibrose hépatique que chez des souris invalidées pour le gène de CB1 (souris *Cnr1^{-/-}*). De là à envisager l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs du récepteur CB1 des cannabinoïdes pour traiter la fibrose associée aux maladies chroniques du foie, il n'y a qu'un pas.

L'hepcidine comme traitement de l'hémochromatose

Viatte L, et al. *Blood* 2006 ; 7 : 2952-8

L'hémochromatose est une maladie génétique caractérisée par une surcharge en fer liée à son absorption digestive non contrôlée. Maladie génétique parmi les plus fréquentes dans les populations occidentales, elle est responsable, à l'âge adulte, de sévères complications viscérales et métaboliques, parmi lesquelles cirrhose, cancer du foie, diabète, atteinte articulaire ou, encore, insuffisance cardiaque. L'hepcidine, quant à elle, est un peptide synthétisé par le foie qui agit en bloquant le passage du fer des cellules intestinales vers la circulation sanguine, ainsi que sa sortie des macrophages.

La synthèse de l'hepcidine diminuant en cas de carence en fer, et donc lors de besoins augmentés, l'équipe de Sophie Vaulont (unité Inserm 567, Paris) a testé l'hypothèse selon laquelle l'augmentation de la quantité d'hepcidine pourrait limiter la surcharge en fer au cours de l'hémochromatose. Une lignée de souris a été créée, chez qui la synthèse de l'hepcidine peut être contrôlée dans le temps : le croisement de cette lignée avec des souris hémochromatosiques a dès lors permis de mimer les effets d'un traitement par l'hepcidine chez un malade. Même lorsque la surcharge en fer est établie, la production d'hepcidine chez ces souris induit une modification de la répartition du fer qui s'accumule dans les macrophages, en lieu et place des hépatocytes ; cette accumulation est bien tolérée, à l'inverse de ce qui se passe pour les hépatocytes qui sont détruits par une surcharge en fer.

Cette correction de l'hyperabsorption intestinale du fer, ainsi que la réduction de sa toxicité, confirment et élargissent l'intérêt thérapeutique de l'hepcidine, ou de ses

inducteurs, dans le traitement des hémochromatoses communes. Cependant, une réduction prolongée de l'absorption du fer chez les patients leur fait courir le risque d'une carence et d'une anémie, et le maintien d'un équilibre entre la diminution de la surcharge et la carence devient dès lors crucial pour l'usage thérapeutique de l'hepcidine.

Vers un traitement du tremblement essentiel

Jeanneteau F, et al. Proc Natl Acad Sci 2006 ; 103 : 10753-28

Le tremblement essentiel est une maladie qui touche le plus souvent les mains et les bras, mais peut également atteindre la tête et la voix, celle-ci devenant « chevrotante ». S'il apparaît dès l'enfance, il peut compromettre l'apprentissage de l'écriture ; dans tous les cas, le patient court le risque d'être handicapé jusque dans la réalisation des gestes de la vie quotidienne. Cette affection est l'une des maladies neurologiques les plus courantes, puisque environ 300 000 personnes en sont atteintes en France. Enfin, il existe une forme familiale du tremblement essentiel, qui concerne près de la moitié des cas et se transmet, le plus souvent, de façon autosomique dominante. L'hypothèse d'un rôle du récepteur D3 de la dopamine dans la survenue du tremblement essentiel familial a été émise en raison de différentes observations : la diminution de son expression au cours de la maladie de Parkinson, et sa mutation (variant Ser9Gly) ou son fonctionnement augmenté dans certains troubles moteurs ; la localisation de son gène sur le chromosome 3, alors qu'une région potentiellement associée à la transmission de la maladie a été identifiée sur ce même chromosome ; enfin, sa distribution cérébrale dans des zones

impliquées dans le contrôle des mouvements. L'équipe de Pierre Sokoloff (unité Inserm 573, Paris) a donc étudié 30 familles françaises touchées par la maladie : chez 23 d'entre elles, le tremblement essentiel était effectivement cotransmis avec la mutation Ser9Gly du récepteur D3 de la dopamine. Cette association a été confirmée ultérieurement par les résultats d'une étude réalisée sur un échantillon important de sujets nord-américains réunis au sein d'une étude cas-témoin. Ce génotypage a également montré que les patients homozygotes, et donc porteurs de deux exemplaires mutés du gène, sont plus gravement atteints que les sujets hétérozygotes, le tremblement survenant plus précocement et les symptômes étant plus intenses. L'analyse montre que le récepteur muté est hyperactif (mutation « gain de fonction ») : il est plus sensible à la dopamine et son activation entraîne une augmentation des réponses intracellulaires, en termes de durée et d'intensité.

Dans ces conditions, le développement de molécules permettant d'inhiber totalement ou partiellement ce récepteur hyperactif est un espoir pour le traitement de cette forme familiale du trouble essentiel.

Aux origines de la douleur

Alloui A, et al. EMBO J 2006 ; 25 : 2368-76

Brûlure, coupure, piqûre, fracture, infection... toute lésion s'accompagne d'une réaction inflammatoire dont la douleur fait partie. Les nocicepteurs associés aux terminaisons périphériques des neurones sensoriels nous envoient un message de sensibilisation depuis la zone lésée.

L'équipe d'Alain Eschalié (unité Inserm 766, Clermont-Ferrand) s'est penchée sur les mécanismes moléculaires de la douleur, et plus particulièrement sur le rôle des

canaux potassiques TREK-1, de la famille K_{2p} . Ces canaux se comportent comme des détecteurs de la douleur, dont ils conditionnent le seuil de sensibilité dans les domaines mécaniques, thermiques et osmotiques. Les canaux TREK-1 sont particulièrement exprimés dans les neurones sensoriels de petit calibre du GRD (ganglion de la racine dorsale), peptidergiques ou non peptidergiques, où s'expriment également dans 40 % à 60 % des cas les récepteurs TRPV1, des canaux ioniques non sélectifs activés par la capsaïcine. Afin d'analyser les variations de la nociception en relation aux canaux TREK-1, l'équipe a observé la sensibilité à la douleur de souris invalidées pour leur gène (*TREK-1^{-/-}*). Celles-ci se sont montrées hypersensibles aux stimulations thermiques, entre 46 °C et 50 °C, mais avec une réponse déjà exacerbée à la chaleur entre 30 °C et 45 °C. Cette différence s'atténuait pour des seuils thermiques plus élevés. Les souris aux canaux potassiques désactivés ont également réagi de façon plus marquée au test des filaments de von Frey sur les afférences nociceptives cutanées. Dans les deux cas, les animaux invalidés ont montré une réaction exacerbée sur les seuils bas à modéré des stimuli thermiques et mécaniques, mais un comportement comparable à celui de leurs congénères non modifiés pour les seuils les plus élevés. Les canaux TREK-1 sont donc bien impliqués dans le seuil de détection de la douleur, à la limite des stimulations nocives. Une régulation anormale ou un fonctionnement déficient de ces canaux potassiques sont probablement associés à une grande variété d'états douloureux chez les êtres humains.

Cette meilleure compréhension des signaux moléculaires de la douleur est une première étape pour le développement de nouveaux analgésiques.

Utilisation thérapeutique de dérivés de la 1,4-bis (3-aminoalkyl) pipérazine

Brevet déposé par Nicolas Sergeant, Luc Buée et André Delacourte (unité Inserm 837, Lille) et Patricia Melnyk (UMR 8525, Université Lille 2)

L'équipe d'André Delacourte a développé des modèles expérimentaux de maladie d'Alzheimer, une maladie neurodégénérative fréquente et incurable, permettant de suivre les dysfonctionnements métaboliques précoces de la protéine APP (*amyloid precursor protein*). En collaboration avec l'équipe du Pr Patricia Melnyk, un criblage pharmacologique d'une chimiothèque a permis de repérer une nouvelle famille de molécules à visée thérapeutique potentielle. En effet, les résultats de cette approche montrent que ces molécules possèdent la propriété de rectifier favorablement le métabolisme de la protéine APP sur trois points fondamentaux de son métabolisme : une diminution de la sécrétion de son métabolite neurotoxique, le peptide A β 1-42, impliqué dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, une augmentation des fragments APP de la voie non amyloïdogénique, métabolites fonctionnels dont la concentration baisse au cours de la maladie d'Alzheimer, mais pas de modification de la maturation normale de l'APP. Ces résultats constituent une nouvelle approche extrêmement prometteuse concernant le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Mécanismes moléculaires de l'adaptation comportementale

Giovanni Marsicano, unité Inserm 862, Bordeaux – Contrat Avenir

La principale activité de recherche de Giovanni Marsicano est l'étude du rôle physiologique et pathophysiologique du système endocannabinoïde dans le cerveau.

Il a produit des souris mutantes chez lesquelles le principal récepteur des endocannabinoïdes du cerveau, le récepteur CB1, a été supprimé dans toutes les cellules de l'animal ou dans des populations neuronales spécifiques, neurones glutamatergiques ou interneurons GABAergiques. De précédents travaux ont montré, à partir de l'étude de ces animaux, que le système endocannabinoïde, au travers du récepteur CB1, facilite la prise alimentaire et l'accumulation des graisses, est nécessaire pour l'extinction de la peur acquise et contribue fortement à la protection contre les crises épileptiques induites par l'excitotoxicité. Dorénavant, l'un des objectifs est d'identifier les cellules, circuits cérébraux et récepteurs spécifiques utilisés par le système endocannabinoïde pour exercer ses fonctions, avec la possibilité, à terme, de proposer des thérapies spécifiques fondées sur la manipulation de l'activité physiopathologique du système endocannabinoïde. En second lieu, il s'agira de mieux définir par quels mécanismes psychologiques le système endocannabinoïde interfère avec l'acquisition des réponses de peur et la motivation pour des renforcements positifs tels que la nourriture, deux processus comportementaux impliqués dans le développement de plusieurs pathologies neuropsychiatriques. Enfin, un dernier objectif est d'explorer les mécanismes moléculaires des fonctions du système endocannabinoïde au niveau cellulaire.

Les résultats de ces travaux devraient aider à mieux comprendre les aspects comportementaux et moléculaires et le rôle du système endocannabinoïde dans des désordres psychiatriques tels que l'anxiété et la prise alimentaire excessive, et contribuer à la mise en place d'approches thérapeutiques visant à améliorer le traitement de ces pathologies comportementales.

Résurrection de *Deinococcus radiodurans* : un rêve pour la médecine régénérative ?

Zahrada K, et al. *Nature* 2006 ; 443 : 569-73

Deinococcus radiodurans, la bactérie de tous les extrêmes découverte il y a un demi-siècle, n'en finissait pas d'intriguer la communauté scientifique : résistante à une irradiation 5 000 fois supérieure à la dose mortelle chez l'homme, elle parvient également à survivre dans les milieux les plus hostiles, là où la plupart des formes de vie sont impossibles. Sous l'effet d'une irradiation massive, l'ADN de la bactérie se fragmente en plusieurs centaines de morceaux et les structures chromosomiques sont détruites. Pourtant, en quelques heures seulement, *D. radiodurans* reconstitue entièrement son patrimoine génétique et revient à la vie.

C'est à l'explication de ce phénomène que l'équipe dirigée par Miroslav Radman (unité Inserm 571, Paris) s'est attelée. Pour lui, le mécanisme de réparation des chromosomes imaginé par la bactérie nécessite au moins deux copies du patrimoine génétique de la bactérie, ce qui est effectivement le cas puisque l'ADN circulaire portant l'information génétique de *D. radiodurans* est présent en 6 à 8 exemplaires dans chaque cellule. À l'issue de la fragmentation des chromosomes, on assiste à un réassemblage de certains morceaux entre eux, en raison de l'existence de portions complémentaires, et à la naissance de grands brins d'ADN. Ensuite, la reconstitution des anneaux chromosomiques peut avoir lieu grâce à RecA, une protéine spécialisée dans la réparation des erreurs de copie de l'ADN. Une fois que le génome est restauré à l'identique, la synthèse des protéines est à nouveau opérationnelle, et la cellule vivante.

Cette découverte ouvre la voie à de nombreuses perspectives : pourquoi ne pas imaginer pouvoir régénérer des neurones morts, et vaincre ainsi les maladies cérébrales dégénératives ? Comment ne pas entrevoir la possibilité de créer, grâce à une reproduction de ce processus de réassemblage de l'ADN, des mosaïques génomiques à partir du patrimoine génétique de tous les organismes vivants, jetant ainsi les fondements d'une future biologie synthétique ?

Recouvrer la vue par thérapie génique

Le Meur G, et al. Gene Ther 2007 ; 14 : 292-303 (Epub 5 octobre 2006)

Les dystrophies rétinales héréditaires forment un groupe hétérogène de pathologies de la rétine. La plus répandue d'entre elles, l'amaurose congénitale de Leber, se traduit par une mauvaise communication entre les cellules photoréceptrices et l'épithélium pigmentaire rétinien. Elle se manifeste par une dégénérescence progressive de la vue chez l'enfant, et s'achève par une quasi-cécité (électrorétinogramme sévèrement réduit). L'amaurose de Leber a une prévalence de 3 naissances sur 100 000 environ, 1 000 à 2 000 enfants étant concernés en France. À ce jour, huit gènes associés à la pathologie ont été identifiés.

L'équipe de Fabienne Rolling (unité Inserm 649, Nantes) a mis au point un protocole de thérapie génique sur un modèle canin (huit chiens de race berger briard). Le gène ciblé, *RPE65*, code pour une protéine exprimée dans l'épithélium rétinien. Cette enzyme joue un rôle clé dans le métabolisme de la vitamine A et dans la synthèse du chromophore 11-*cis* rétinien, pigment indispensable à la vision. L'équipe nantaise a testé l'utilisation d'un

vecteur rAAV2/4 (*adeno-associated virus 2/4*), porteur du promoteur humain sain, pour obtenir l'expression du transgène dans la région spécifique de l'épithélium pigmentaire. De précédents travaux sur les chiens, les rongeurs et les primates avaient en effet montré la meilleure sélectivité de ce vecteur par rapport au rAAV2/2.

Les huit chiens étaient âgés de 8 à 30 mois au moment du traitement. Leur vision a été testée avant l'opération, ainsi que leur comportement associé à la vision, à travers un parcours d'obstacles. Chez tous les animaux traités âgés de 8 à 11 mois, les chercheurs ont observé un retour de l'activité électrique rétinienne et une amélioration comportementale. La restauration des cellules photoréceptrices a été sensible 15 jours après l'injection, a atteint sa fonctionnalité maximale après 3 mois et est demeurée stable par la suite. La thérapie génique est, en revanche, restée sans effet sur le chien le plus âgé (30 mois), ce qui indique probablement une atrophie trop avancée des photorécepteurs et la nécessité d'un soin précoce.

La prochaine étape pour l'équipe nantaise est désormais la mise au point d'un essai clinique chez l'homme.

Greffe de neurones fœtaux : l'espoir d'une rémission durable dans la maladie de Huntington

Bachoud-Levi AC, et al. Lancet Neurol 2006 ; 5 : 303-9

La maladie de Huntington est une maladie génétique neurodégénérative dont l'évolution naturelle conduit inéluctablement à la démence et à la mort dans un délai d'une vingtaine d'années après l'apparition des premiers symptômes cliniques. Elle débute généralement à l'âge adulte, vers 30 à 40 ans,

et se manifeste par des troubles moteurs, psychiatriques et cognitifs. Elle concerne en France près de 6 000 sujets cliniquement atteints, et 12 000 porteurs du gène provisoirement indemnes de signes cliniques. À l'heure actuelle, cette affection est malheureusement incurable. Un espoir est pourtant né en 2000, avec la publication des premiers résultats montrant une amélioration du statut clinique et du fonctionnement cérébral chez trois patients (sur cinq au total) ayant bénéficié d'une greffe intracérébrale de neurones provenant de striatum fœtal humain. Aujourd'hui, apprécier la durée de ce bénéfice à plus long terme est un critère essentiel pour évaluer l'avantage réel de ce type de thérapeutique, en regard des risques liés au geste chirurgical et à l'immunosuppression nécessaire au maintien de l'implant.

L'équipe d'Anne-Catherine Bachoud-Lévi (unité Inserm 421, Créteil), à l'origine des travaux *princeps*, a donc évalué le bénéfice de la greffe de neurones striataux au cours des six années ayant suivi sa mise en œuvre. L'amélioration qui s'est progressivement installée les deux premières années est restée globalement stable pendant une durée de quatre à cinq ans en ce qui concerne les fonctions motrices, et persistait encore, pour l'aspect cognitif, à l'issue de l'étude (c'est-à-dire six ans après l'opération). L'hétérogénéité de l'amélioration selon les patients, notée dans cette observation, l'a également été dans une autre étude ; il est probable que cette hétérogénéité soit liée non pas à la méthode *per se*, semblable pour tous les patients, mais plutôt à certaines caractéristiques de ces derniers portant sur leur génotype, leur phénotype ou, encore, leur histocompatibilité avec les neurones greffés.

Enfin, si l'implantation de neurones fœtaux permet, en substituant des cellules

fonctionnelles aux neurones défaillants, une récupération dans le striatum et les zones corticales qui lui sont connectées, elle n'a aucun effet protecteur sur les cellules propres du patient, ni sur la détérioration des autres régions cérébrales au fur et à mesure de la progression de la maladie. Dans ces conditions, il semble impossible d'envisager une prise en charge des malades reposant seulement sur une greffe de neurones fœtaux, en faisant l'économie de l'administration de facteurs neuroprotecteurs chargés de limiter la destruction cérébrale.

Pour valider cette thérapeutique de traitement de la maladie de Huntington, l'AP-HP finance l'étude MIGHD (*Multicentric intracerebral grafting in Huntington's disease*), un essai de phase II multicentrique, contrôlé avec randomisation, réalisé chez 60 patients à un stade précoce de la maladie et réparti sur 6 centres en France et en Belgique. Anne-Catherine Bachoud-Levi en est l'investigateur principal.

Dystrophie musculaire de Duchenne : le projet européen MyoAmp

En Europe, plus de 30 000 jeunes sont affectés de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), transmise de façon héréditaire ou, dans 1/3 des cas, résultant de nouvelles mutations. Parmi les dystrophies musculaires, la DMD présente un des pronostics les plus sévères.

Financé par l'Union européenne à hauteur de 2,48 M€, coordonné par l'Inserm (Vincent Mouly, UMR CNRS 787, Paris), ce projet a trois objectifs :

- évaluer le couplage de la thérapie cellulaire au saut d'exon, grâce à l'intégration du micro-gène *U7*, codant pour la séquence antisens permettant le saut d'exon) dans

des cellules souches myogéniques, et à la mise en place des conditions préalables à de futurs essais cliniques dans la myopathie de Duchenne ;

- produire des protocoles standardisés, fiables et sécurisés d'amplification de cellules souches humaines à potentiel myogénique, pour une utilisation en thérapie cellulaire autologue ;
 - mener une réflexion sur les aspects réglementaires, notamment GMP (*good manufacturing practice*), afin que, au terme du projet, les résultats et des recommandations puissent être transférés à des médecins ou à des entreprises de biotechnologies pour des applications cliniques.
- Se donnant trois ans pour rejoindre ces objectifs, les partenaires du projet espèrent qu'il favorisera la mise en place d'essais cliniques en Europe, notamment dans le cadre du réseau Treat-NMD.

Accidents vasculaires cérébraux : le projet européen Stems

Avec près de 150 000 nouveaux cas par an, les accidents vasculaires cérébraux constituent la troisième cause de mortalité, la première cause de handicap acquis et la deuxième cause de démences. Pour 40 % des survivants, les séquelles résiduelles nécessitent une prise en charge de longue durée. Il n'existe à l'heure actuelle aucune approche neuroprotectrice qui permette de limiter les conséquences fonctionnelles d'un accident vasculaire cérébral.

Le réseau européen Stems (*Preclinical evaluation of stem cell therapy in stroke*), financé à hauteur de 4,2 M€, et coordonné par Brigitte Onteniente (Inserm UMR 549, Paris), a été constitué en réponse à ce besoin. Rassemblant neuf partenaires européens, dont deux équipes françaises, il a pour objectif de définir l'étendue et les limites de la thérapie cellulaire, après

lésion cérébrale ischémique, par utilisation de dérivés de cellules souches. Deux sources de cellules souches humaines, embryonnaires et adultes, doivent être comparées, avec une transplantation de leurs dérivés à plusieurs stades de différenciation chez le rongeur puis, selon les résultats de cette première étude, chez le primate non humain. La différenciation et l'intégration des greffons doivent être quantifiées en fonction de variables qui incluent le délai post-ischémie, la durée de l'ischémie et l'âge des animaux. Les analyses mettront particulièrement l'accent sur les aspects de sécurité et de compatibilité, et sur l'utilisation de techniques d'analyse non invasives (aspects fonctionnels et imagerie) telles qu'elles sont utilisées chez l'homme, afin d'augmenter la pertinence d'une transposition clinique des résultats.

Interactions micro-organisme/barrières de l'hôte

Marc Lecuit, unité Inserm 604, Paris – Contrat Avenir

De nombreux micro-organismes (virus, bactéries ou protozoaires) sont capables de franchir les membranes de l'hôte, qu'il s'agisse des muqueuses ou des barrières hémato-encéphalique et foetomaternelle.

L'objectif du projet de Marc Lecuit est, à partir des connaissances précédemment acquises avec le modèle de *Listeria monocytogenes*, d'explorer les mécanismes, impliqués dans ces phénomènes, mis en jeu par des micro-organismes de tropisme comparable, tels que certains streptocoques du groupe B et différents virus (entérovirus, flavivirus et alphavirus).

Différentes approches *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*, ainsi que des techniques de biologie moléculaire et cellulaire, doivent être combinées pour étudier, au niveau de l'organisme, des tissus et de la cellule, les

cibles de l'hôte impliquées dans le franchissement des barrières, identifier les éléments microbiens et de l'hôte interagissant au cours de ce phénomène, et analyser la réaction immunitaire qui se développe au niveau de ces barrières.

Des techniques d'imagerie devraient permettre d'analyser, *in vivo*, les lésions induites aux niveaux cérébral et foetoplacentaire. Au niveau tissulaire, différents types de barrières devraient être reproduits outre celui, classique, de barrière muco-sale : barrière épithéliale à l'image du plexus choroïde, barrière microvasculaire épithéliale cérébrale, barrières placentaire et amniotique, et ce chez différents rongeurs.

La combinaison de ces techniques de « microbiologie tissulaire » avec les méthodes classiques de biologie cellulaire et moléculaire devrait aider à mieux comprendre les mécanismes déployés par les micro-organismes pour accéder au cerveau ou à l'unité foetoplacentaire de leur hôte ; ces données, à terme, pourraient permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de faciliter, dans le même temps, le transfert de molécules d'intérêt à travers ces membranes hémato-encéphalique et foetoplacentaire.

Délivrance de protéines médicaments *in vivo* : le projet européen Nano4Drugs

Si le rôle potentiel de certaines protéines dans le traitement d'affections telles que les maladies neurodégénératives ou le cancer est de plus en plus proposé, l'usage thérapeutique de celles-ci se heurte encore souvent à un obstacle important : leur acheminement au cœur des cellules.

Le projet Nano4Drugs, financé par l'Union européenne à hauteur de 2,45 M€, coordonné par Inserm Transfert et impliquant huit équipes de recherche académiques

(5 françaises, 1 italienne et 2 allemandes), et deux entreprises (en France et en Italie), a pour objectif de mettre au point un système de délivrance de ces protéines médicaments qui utilise des nanoparticules de diamant. D'un diamètre de l'ordre du millionième de millimètre, ces particules constituent en effet de bons candidats pour le transport de molécules thérapeutiques, notamment parce qu'elles franchissent facilement la membrane des cellules et qu'elles peuvent être photoluminescentes, et donc pistées au sein de l'organisme.

Pour Patrick Curmi (Laboratoire Structure et reconnaissance des biomolécules, Génopôle d'Évry), coordinateur scientifique du projet, la composante « biologie » du projet revêt un intérêt tout particulier : son équipe a effectivement montré que des peptides étaient capables d'inhiber la formation des microtubules, indispensables à la division des cellules et la mise en place des neurones. Dotés d'un potentiel tout à fait prometteur pour le traitement des cancers ou de certaines maladies neurodégénératives impliquant le réseau de microtubules (Alzheimer, paraplégie spastique...), ces peptides couplés à des nanoparticules de diamant devraient être testés dans le cadre du projet.

Un antidépresseur pour soigner l'hypertension artérielle pulmonaire...

Guignabert C, et al. Circ Res 2006 ; 98 : 1323-30 ; Eddahibi S, et al. Circulation 2006 ; 113 : 1857-64

L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie fatale dans ses formes graves. Elle peut être primitive (et parfois génétique), ou secondaire à une infection (par le VIH, par exemple) ou à la prise de médicaments (notamment de coupe-faim). L'élévation des résistances artérielles pulmonaires qui la caractérise est liée à une hypertrophie de

la paroi artérielle qui entraîne une réduction du lit vasculaire pulmonaire. Ces altérations impliquent notamment une prolifération excessive des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires. Or, ce phénomène a récemment été associé à une surexpression du transporteur de la sérotonine chez des sujets malades.

L'équipe de Saadia Eddahibi (unité Inserm 651, Créteil) a confirmé cette hypothèse en montrant que des souris transgéniques surexprimant le transporteur de la sérotonine développent une hypertension artérielle pulmonaire spontanée à 8 semaines de vie. Certes, ce modèle ne permet pas de savoir si l'augmentation de l'expression du transporteur est primitive ou secondaire au cours de la maladie humaine, mais il devrait être utile pour étudier les facteurs génétiques ou environnementaux qui influencent la maladie. Parallèlement, une étude réalisée *in vitro* a permis de confirmer le rôle clé joué par la sérotonine dans la physiopathologie de l'affection : des milieux de culture conditionnés par des cellules endothéliales provenant de sujets malades induisent la prolifération de cellules musculaires lisses, qu'elles soient normales ou, plus encore, pathologiques. Cet effet sur la croissance cellulaire semble en majeure partie dû à la sérotonine, puisqu'il est réduit de 60 % par un inhibiteur spécifique de sa synthèse.

S'opposer à l'action des facteurs de croissance synthétisés par la cellule endothéliale, et notamment ici à celle de la sérotonine par l'utilisation d'inhibiteurs employés jusqu'ici comme antidépresseurs, constitue une stratégie tout à fait pertinente pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, aujourd'hui incurable, au sens strict du terme, en dehors de la transplantation : de fait, aucune des molécules disponibles (antagonistes du récepteur de l'endothéline, inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 et

prostacycline ou ses dérivés) ne permet actuellement d'obtenir une amélioration satisfaisante des symptômes de la maladie.

Rôle du récepteur DDR1 dans le développement de la fibrose rénale

Flamant M, et al. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 3374-81

L'hypertension artérielle, qui est un problème majeur de santé publique, se complique fréquemment d'une insuffisance rénale dont aucun traitement ne peut prévenir la progression ni, mieux encore, venir à bout en restaurant une fonction rénale normale. L'équipe de Jean-Claude Dussaule (unité Inserm 702, Paris) a vérifié l'hypothèse de l'implication du récepteur au collagène DDR1 (*discoidin domain receptor 1*) dans le développement de la fibrose rénale, la preuve ayant été obtenue qu'il joue un rôle dans les remaniements de la paroi artérielle lésée. Alors que l'hypertension artérielle induite par l'angiotensine est comparable chez des souris sauvages ou invalidées pour le gène *DDR1*, les lésions de destruction ou de fibrose rénale, associées à une protéinurie, sont importantes dans le premier groupe, au bout de 6 semaines, alors que l'absence du récepteur DDR1 permet de limiter ces lésions et de prévenir l'apparition de la protéinurie chez les souris mutantes.

Plus encore, l'absence du récepteur DDR1 chez les animaux invalidés s'accompagne d'une diminution notable de l'infiltration cellulaire par rapport à ce qui est observé chez les souris sauvages, traduisant en cela une nette réduction du phénomène inflammatoire. Si le récepteur DDR1 agit donc bien comme un amplificateur des lésions de fibrose rénale, il est également un médiateur majeur de l'inflammation, ici au cours de la progression de l'insuffisance rénale. DDR1 constitue donc une cible très intéressante

dans le cadre du traitement de l'insuffisance rénale, et probablement aussi dans celui d'autres pathologies à dimension inflammatoire. On peut donc formuler l'hypothèse selon laquelle des antagonistes des récepteurs DDR1 pourraient représenter une nouvelle voie dans le traitement des néphropathies d'origine hypertensive ou inflammatoire.

Des cellules immunitaires au secours de la paroi artérielle

Ait-Oufella H, et al. Nat Med 2006 ; 12 : 178-80

Outre l'hypercholestérolémie, le tabagisme, le diabète, le sexe et l'âge, il est admis depuis peu que le système immunitaire joue un rôle clé dans le déclenchement ou l'évolution de l'athérosclérose, une maladie chronique inflammatoire caractérisée par une accumulation de lipides sur la paroi artérielle. Dans ce contexte, l'équipe de Ziad Mallat (unité Inserm 689, Paris) a testé le rôle d'un déséquilibre entre immunité régulatrice et immunité pathogène, impliquant les lymphocytes T régulateurs, dans le développement de l'athérosclérose. À cette fin, le système immunitaire de souris transgéniques *rldl^{-/-}*, modèles d'athérosclérose car dépourvues de récepteurs des LDL, a été manipulé : la diminution du nombre des cellules T régulatrices entraîne une accélération du développement des plaques d'athérome, un phénomène qui est stoppé, et même réversé, lorsque ces cellules régulatrices sont ré-injectées. Il semble ainsi que cette sous-population de lymphocytes, qui par ailleurs protège contre des maladies auto-immunes telles que le diabète ou la polyarthrite, est également capable de s'opposer au développement de l'athérosclérose. Ces résultats mettent en évidence une cible potentielle pour le développement de nouveaux traitements de l'athérosclérose, qui reste à l'heure actuelle la première cause de mortalité dans le monde.

Utilisation d'un antagoniste de la protéine EPAC dans le traitement de l'hypertrophie cardiaque humaine

Brevet déposé par Monique Gastineau, Eric Morel, Grégoire Vandecasteele et Frank Lezoualc'h (unité Inserm 769, Chatenay-Malabry)

Les résultats à la base de cette déclaration d'invention montrent que l'activation de la protéine EPAC (*exchange protein directly activated by cAMP*) dans les myocytes cardiaques provoque l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire, et l'activation de la protéine Rac, inductrice de l'hypertrophie et de dysfonctionnements cardiaques. Dans ce cadre, l'utilisation d'un antagoniste d'un facteur d'échange des protéines G activé par l'AMPc constitue une cible thérapeutique totalement originale dans le traitement de l'hypertrophie cardiaque. [Morel E, et al. *Circ Res* 2005 ; 97 : 1296-304]

SANTÉ PUBLIQUE ET PRÉVENTION



Un vaccin nasal contre la coqueluche efficace chez les nouveau-nés

Mielcarek N, et al. *Plos Pathog* 2006 ; 2 : e65

Bien que la vaccination en ait considérablement diminué la prévalence, la coqueluche est encore responsable de 300 000 morts par an, essentiellement dans les pays en développement. Ces dernières années ont également vu sa ré-émergence dans des pays où elle semblait sous contrôle, touchant essentiellement des populations d'adolescents ou d'adultes en raison, probablement, d'une diminution de la protection vaccinale au cours du temps. Le risque devient alors celui d'une transmission de la maladie à de jeunes enfants non encore couverts par la vaccination (ie, âgés de moins de 6 mois), chez lesquels la coqueluche peut prendre des formes gravissimes. Dès lors, disposer d'un moyen d'immuniser les tout-petits, si possible dès la naissance, devient une nécessité, un principe qui se heurte au fait que le système immunitaire du nouveau-né est incapable, en réponse au vaccin acellulaire actuellement disponible, de développer une immunité de type Th1 (productrice, notamment, d'interféron γ) essentielle à la protection contre *Bordetella pertussis*. Pourtant, l'infection d'un individu par *Bordetella pertussis* s'accompagne de l'acquisition d'une immunité forte,

de type Th1, y compris chez le très jeune enfant (âgé de moins d'un mois). En s'inspirant de ces observations, et afin de reproduire au mieux les conditions d'une infection naturelle par *B. pertussis*, l'équipe de Camille Locht (unité Inserm 629, Lille) a construit un vaccin vivant atténué, dont le potentiel immunogène a été testé après son administration à des souris par voie nasale. Génétiquement « dépourvue » de trois de ses toxines majeures, cette souche vaccinale, nommée BPZE1, ne déclenche aucun phénomène pathogène, mais garde sa capacité à coloniser, aussi bien que la souche sauvage, le tractus respiratoire de la souris. Si la protection des animaux adultes contre une infection ultérieure par *B. pertussis* ne varie pas suivant le type de vaccin utilisé, les souriceaux sont, en revanche, mieux protégés par une seule administration nasale du vaccin atténué BPZE1 que par deux injections du vaccin acellulaire. Plus encore, et à la différence du vaccin acellulaire, la souche atténuée protège les animaux contre *B. parapertussis*, une espèce bactérienne également à l'origine de cas de coqueluche.

Ce vaccin vivant atténué semble donc très prometteur pour une application chez les tout-petits, en raison de son immunogénicité dès les premiers mois de la vie et de son mode d'administration non invasif. De plus, et il s'agit là d'un argument de poids

en sa faveur, son coût de fabrication, peu élevé, pourrait faciliter la mise en œuvre d'un programme de vaccination anticoquelucheuse dans les pays en développement.

Résistance aux antimicrobiens : le projet européen MOSAR

Coordonné par Christian Brun-Buisson (unité Inserm 657, Paris), et impliquant également les unités Inserm 567 et 707, le réseau MOSAR (*Mastering hospital antimicrobial resistance and its spread into the community*) intègre et coordonne les activités de chercheurs issus de 10 pays européens. Son objectif est de mieux comprendre et contrôler l'émergence et la diffusion de la résistance aux antimicrobiens (notamment aux antibiotiques) de certains micro-organismes responsables de maladies nosocomiales. Ce réseau multidisciplinaire est organisé en 10 groupes de travail complémentaires, qui regroupent des experts en épidémiologie, microbiologie, médecine, sciences du comportement, modélisation mathématique ou socio-économie. L'un des objectifs de ce projet est de diffuser auprès des professionnels de santé, des décideurs politiques et du grand public européens le nouveau savoir produit au sein de ce réseau, ainsi que les bonnes pratiques identifiées, afin de diminuer les risques d'infection encourus par les patients lors de leur séjour en structure de soin (bloc opératoires, unités de soins

intensifs et centres de rééducation), et plus généralement par la communauté.

Étude cas-témoin du rôle de l'exposition aux pesticides et de la susceptibilité génétique dans le développement d'une maladie de Parkinson

Alexis Elbaz, unité Inserm 708, Paris – Essai clinique

L'objectif principal est d'étudier la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides, déterminée à partir d'une matrice « région par période par culture par pesticide », certains polymorphismes génétiques et la maladie de Parkinson, dans une population caractérisée par une forte prévalence de l'exposition, affiliée à la Mutualité sociale agricole (MSA). L'objectif secondaire est d'étudier le rôle de l'interaction entre des polymorphismes de gènes impliqués dans la détoxification des xénobiotiques et l'exposition aux pesticides dans la maladie de Parkinson.

Les cas prévalents (<10 ans d'évolution) et incidents de maladie de Parkinson (sujets âgés de 18 à 80 ans), recrutés dans quatre caisses MSA (2006/7), sont identifiés à partir de bases de demandes de mise en ALD (affection de longue durée) et de prescriptions de médicaments antiparkinsoniens. Deux témoins par cas sont prévus, avec à terme la possibilité de disposer d'au moins 420 cas et 840 témoins.

L'examen prévoit une interrogation des sujets cas et témoins par un enquêteur, afin de recueillir des données détaillées sur leur histoire professionnelle et le type d'agriculture qu'ils ont pratiqué, informations qui seront couplées à la matrice professionnelle. Les cas doivent être examinés par un neurologue de l'étude, et l'ADN des participants prélevé par des brossettes buccales ; les analyses génétiques

concernent des gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques et dans certains processus neurodégénératifs.

Les critères de jugement et d'évaluation sont les suivants : comparaison de la fréquence de l'exposition aux principales familles de pesticides, déterminée à partir d'une matrice professionnelle, et de variants génétiques, entre cas et témoins ; analyse de l'interaction entre l'exposition aux pesticides et les gènes de susceptibilité.

Inégalité devant le dépistage de la trisomie 21

Khoshnood B, et al. Am J Public Health 2006 ; 96 : 1-6

La trisomie 21 (syndrome de Down) est l'anomalie chromosomique la plus répandue, avec une incidence d'une naissance sur 1 000 environ. Depuis trois décennies, de grands progrès ont été réalisés dans son dépistage précoce, grâce à la valeur pronostique des marqueurs échographiques et sériques, au diagnostic par amniocentèse et biopsie du trophoblaste et au récent développement des techniques de détection de l'ADN foetal dans le sang maternel. Mais ces méthodes prénatales de dépistage et de diagnostic sont-elles également accessibles à toutes les couches de population ?

Pour répondre à cette question, Babak Khoshnood et ses collaborateurs (unité Inserm 149, Villejuif) ont analysé le registre parisien des malformations congénitales sur la période 1983-2002 : 1 433 cas de syndrome de Down ont été isolés, et comparés à un groupe contrôle de 3 731 naissances. Au total, 70,6 % des cas de trisomie ont été détectés avant la naissance. Mais cette moyenne cache des disparités importantes : ainsi, 84,0 % des femmes situées dans les catégories socioprofessionnelles les plus élevées ont bénéficié de ce

diagnostic, contre 57,6 % seulement pour les femmes sans emploi. Cette inégalité sociale se double d'une inégalité selon le statut de nationalité : 55,2 % des patientes d'origine nord-africaine et 59,5 % des patientes d'origine africaine ont ainsi pratiqué le dépistage, contre 73,9 % pour la population française.

Après le diagnostic, le choix de poursuivre ou non la grossesse reflète de semblables divergences : en moyenne, 5,5 % des femmes ont choisi de donner naissance à l'enfant trisomique, mais ce chiffre monte à 11,4 % chez les femmes sans emploi, et se situe entre 15,9 % et 21,4 % pour les femmes d'origine nord-africaine ou africaine, respectivement, signe d'une spécificité culturelle.

Il n'existe pas de différence socio-économique dans le risque relatif face au syndrome de Down. Pourtant, comme le concluent les chercheurs, la prévalence de la malformation à la naissance varie bel et bien selon les catégories socioprofessionnelles, en raison d'un usage inégal des nouvelles techniques de dépistage mises en place depuis trente ans. « Les préférences et les valeurs culturelles doivent clairement être prises en compte dans l'évaluation des politiques de dépistage prénatal, soulignent-ils. En même temps, on doit résoudre la question des différences socio-économiques face à ce dépistage, qui résultent des barrières à l'accès et à l'information. »

Santé et insécurité routière

Emmanuel Lagarde, unité Inserm 593, Bordeaux – Contrat Avenir

Ce projet se situe à l'interface entre le domaine de la santé et celui de la sécurité des transports, et explore les trois axes de sécurité routière : primaire (les déterminants de l'accident), secondaire (la diminution des conséquences de l'accident) et

tertiaire (la prise en charge des victimes). Ainsi, le programme CESIR, mené en collaboration avec l'Afssaps et la CNAMTS, consiste à mettre en place un observatoire national permettant de mettre en évidence les risques d'accidents liés à la consommation de médicaments. Le projet « accidents de la circulation dans la cohorte GAZEL » se poursuit avec l'étude des interactions entre attitudes, comportements et accidents. Une série d'expérimentations a également débuté, en lien avec Siemens-VDO, sur la détection des états de conduite dégradés (projet ATLAS). Enfin, un projet de recherche est en gestation sur le thème « vision et accident », avec le département des urgences du CHU de Bordeaux. Dans le domaine de la sécurité secondaire, les études préliminaires du projet CASC sur l'usage du casque chez les cyclistes sont en passe d'être achevées. Enfin, dans le domaine de la sécurité

tertiaire, le projet PERICLES a maintenant commencé, qui étudie la prise en charge des traumatisés crâniens légers.

On peut également mentionner, pour finir, que des recherches sont sur le point de débiter dans les pays en développement, avec une étude au Cameroun cofinancée par la Communauté européenne (démarrage en février 2007), et un projet d'étude de l'accidentologie au Pakistan.

Dyslexie : le projet européen Neurodys

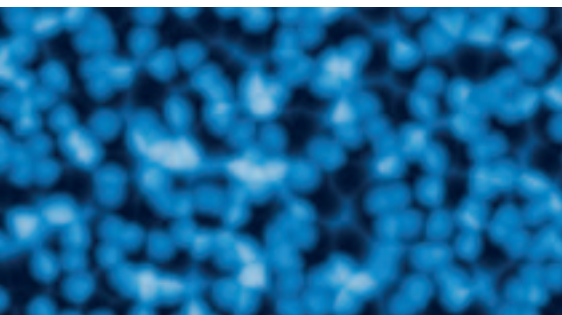
La dyslexie est un trouble de l'apprentissage fréquent, qui affecte environ 5 % des enfants scolarisés et a une forte composante biologique. L'exploration des liens entre la dyslexie, les aires cérébrales sous-jacentes et les gènes de susceptibilité nécessite d'étudier de grandes populations, à travers diverses langues et cultures.

Le projet Neurodys, financé par la

Commission européenne à hauteur de 3 M€, est sous la responsabilité, en France, d'unités du CNRS et de l'Inserm (Jean-François Demonet, unité Inserm 455, Toulouse). Il a pour objectif de déterminer les facteurs biologiques et environnementaux impliqués dans la dyslexie développementale (trouble spécifique de la lecture et de l'écriture). Les 4 000 enfants prévus dans l'étude seront originaires de neuf pays européens, ce qui devrait permettre de prendre en considération, outre les causes générales de la dyslexie, les aspects spécifiques à chaque langue.

En trois ans, ce projet devrait aboutir à la construction de la plus grande base de données biologiques mondiale sur la dyslexie, facilitant ainsi une compréhension approfondie des aspects de la dyslexie universels ou spécifiques à chaque langue.

NOUVEAUX OUTILS DIAGNOSTIQUES



Quantifier la démyélinisation cérébrale *in vivo*

Stankoff B, et al. *Proc Natl Acad Sci* 2006, 103 : 9304-9

Aujourd'hui, les maladies touchant le processus de myélinisation, qu'elles soient acquises, comme la sclérose en plaques, ou congénitales, comme la leucodystrophie, entraînent une invalidité chez un nombre important de sujets souvent jeunes. Liées à une perte ou à un défaut de production de myéline, ces affections se caractérisent par un trouble de la conduction de l'influx nerveux le long des axones, avec pour corollaire un dysfonctionnement neurologique. Fabriquée par les oligodendrocytes, la myéline s'enroule autour des axones sous forme de portions séparées entre elles par un espace libre : sautant d'espace en espace, le signal neurologique est ainsi transmis plus vite. Il existe au niveau du système nerveux central une activité spontanée de remyélinisation qui, si elle aboutit à la formation de portions de myéline plus courtes et plus fines que la « normale », permet cependant, dans une certaine mesure, une récupération fonctionnelle. Ce phénomène, qui peut être complet chez le petit mammifère jeune, ne l'est jamais qu'à moitié, au maximum, chez les sujets atteints de sclérose en plaques. Les recherches thérapeutiques menées actuellement ont donc pour objectif de

stimuler cette remyélinisation, soit par une activation du processus endogène, soit par l'apport de myéline exogène. Cependant, et au-delà des difficultés qui peuvent être rencontrées dans cette entreprise, un écueil important réside dans l'absence de méthodes permettant d'évaluer précisément la qualité et l'étendue de la réparation. De fait, si l'imagerie par résonance magnétique, utilisée jusqu'à maintenant pour diagnostiquer et apprécier les troubles de la myélinisation, possède une grande sensibilité et une bonne résolution spatiale, elle souffre d'un manque de spécificité pour quantifier la démyélinisation et, éventuellement, visualiser le processus de remyélinisation.

L'équipe de Bernard Zalc (unité Inserm 711, Paris) a mis au point une méthode de marquage de la myéline par le BMB (1,41,4-bis(*p*-aminostyryl)-2-méthoxybenzène), un dérivé fluorescent du rouge Congo. Injecté de façon systémique, le BMB traverse la barrière hémato-encéphalique et se lie à la myéline, d'une façon réversible et dose-dépendante. Des lésions de démyélinisation ont ainsi pu être détectées dans le cerveau de souris souffrant d'une encéphalite auto-immune (modèle animal de démyélinisation) et même mesurées dans le cerveau d'animaux mutants présentant divers dysfonctionnement de la myélinisation.

Par ailleurs, sa structure lui permettant de

fixer un radionucléide, le BMB a été marqué par le ^{11}C et injecté par voie intraveineuse à un babouin : l'imagerie par TEP (tomographie par émission de positrons) a alors permis de visualiser, *in vivo*, les zones de myéline. Certes, des améliorations seront encore apportées à cette molécule, mais la méthode d'analyse présentée ici est tout à fait prometteuse pour améliorer le diagnostic des pathologies de la myéline et évaluer l'efficacité de traitements à venir.

Une nouvelle méthode diagnostique dans le cadre de la tolérance immunitaire à la greffe

Brevet déposé par Dominique Baeten, Christophe Braud, Magali Giral, Sophie Brouard et Jean-Paul Soullillou (unité Inserm 643, Nantes)

Cette invention repose sur la mise en évidence d'un *cluster* de gènes permettant, par analyse transcriptionnelle à l'aide d'une puce à oligonucléotides dédiée, de diagnostiquer un état de tolérance immune chez des patients en transplantation rénale. Les données obtenues par cette approche ont permis la mise en place d'un algorithme permettant de différencier les patients tolérants des sujets en rejet chronique, offrant ainsi un outil performant de médecine personnalisée, c'est-à-dire d'aide à la décision thérapeutique, en suivi de transplantation.

Cette nouvelle approche méthodologique permet de compléter une approche préalable utilisant une puce à ADNc, par laquelle les inventeurs avaient déjà mis en évidence un premier jeu de gènes permettant de discriminer l'état de tolérance du rejet chronique. Cette invention, qui renforce le portefeuille de brevets de cette unité, sera valorisée par le biais de la société nantaise TC LAND, société créée en 2002 et soutenue en 2005 par Inserm Transfert.

Développement d'une méthode de tractographie cérébrale par IRM de tenseur de diffusion applicable en conditions cliniques

Pierre Celsis, unité Inserm 825, Toulouse – Essai clinique

L'objectif du projet est le développement et la validation des méthodes permettant, grâce aux techniques d'IRM de tenseur de diffusion, l'exploitation clinique de la tractographie cérébrale nécessaire pour l'étude de la continuité spatiale ou fonctionnelle des tractus cérébraux dans des pathologies impliquant directement ou indirectement la substance blanche (sclérose en plaques, tumeur, œdème, traumatisme crânien...). Le plan expérimental prévoit un examen clinique préalable et deux examens IRM, durant chacun 1 heure et demie (installation et séquences anatomiques comprises) à 1 mois d'intervalle. La population concernée est celle d'hommes sains, âgés de 18 à 60 ans.

L'objectif principal est de déterminer les jeux de paramètres satisfaisant le plus aux contraintes de temps et de qualité images qui, associés à des méthodes de suivi de fibres adaptées, permettront d'obtenir des résultats anatomiquement plausibles. L'étude portera à la fois sur l'exploitation des données acquises et sur les résultats des méthodes de *tracking*. Les critères d'évaluation sont doubles : déterminer, grâce à une étude préliminaire sur fantôme, les caractéristiques des images acquises (rapport signal sur bruit) en fonction des séquences d'acquisition (dimension des voxels, nombre de directions, temps d'examen) ; évaluer et comparer les performances des différents algorithmes de tractographie en fonction des caractéristiques de l'acquisition, permettant ainsi de définir les couples acquisition-post traitement les plus adaptés à l'exploitation clinique de la tractographie.

Espace et action

Allessandro Farnè, unité Inserm 864, Lyon – Contrat Avenir

Ce projet a pour objectif d'examiner, chez l'humain, la relation fonctionnelle entre l'action manuelle (préhension) et le codage multisensoriel de l'espace péricorporel, ainsi que ses fondements neuronaux.

La représentation cérébrale de l'espace péricorporel dépend de structures multisensorielles répondant aussi bien à un stimulus tactile qu'à un stimulus visuel,

pourvu que celui-ci soit présenté à une faible distance de la peau. Notre interrogation principale est de savoir si la représentation multisensorielle de l'espace est dynamique, et si l'intention du sujet d'agir sur les objets peut la modifier d'une façon temporaire (sujets sains) ou plus durable (patients cérébrolésés).

La stimulation magnétique transcrânienne permettra d'identifier les aires corticales responsables de l'interaction entre action et codage multisensoriel de l'espace. L'étude des patients cérébrolésés, ayant des déficits sélectifs de la saisie (ataxie, apraxie...), permettra de développer une approche multisensorielle de la rééducation de déficits neurologiques du contrôle moteur.

PRONOSTIC ET TRAITEMENTS À LA CARTE



Mieux évaluer le pronostic des patients dans le coma après un arrêt cardiaque prolongé

Fischer C, et al. Crit Care Med 2006 ; 34 : 1520-4

L'arrêt cardiaque prolongé est la 3^e cause de coma prolongé, après les traumatismes crâniens et les intoxications. Seulement 25 % des patients survivront, et moins de 10 % pourront reprendre une vie normale. Des prédicteurs fiables du devenir, favorable ou défavorable, des patients en coma post-anoxique sont importants pour l'utilisation des ressources, ainsi que pour le conseil aux familles et aux proches.

L'équipe de Catherine Fischer (unité Inserm 280, Lyon) a réalisé une étude de cohorte prospective sur 62 patients, en état de coma profond, hospitalisés en unités de soins intensifs à la suite d'un arrêt cardiaque. Les chercheurs ont analysé chez ces sujets les potentiels évoqués somatosensoriels (PES), auditifs et cognitifs, dans les huit jours (en moyenne) qui ont suivi l'arrêt cardiaque. Au terme d'une période de 12 mois, les patients ont été classifiés selon l'évolution de leur état (éveil, non-éveil, état végétatif permanent, mort), qui a ensuite été statistiquement reliée aux enregistrements électrophysiologiques et aux observations cliniques effectués au début du coma. Aucun des patients dont

les potentiels évoqués somatosensoriels étaient abolis n'a ré-accédé à la conscience : ils sont décédés ou restés en état végétatif au cours des douze mois de l'étude. Il en va de même pour les potentiels évoqués auditifs de moyenne latence. Inversement, les 12 patients ayant manifesté une négativité de discordance (MMN, une réponse pré-attentionnelle aux stimuli) ont connu une reprise de la conscience au cours de l'étude (l'évolution étant opposée pour les sujets où la MMN n'a pas été enregistrée). La négativité de discordance s'est ainsi révélée un meilleur prédicteur que le réflexe pupillaire à la lumière et que les potentiels somesthésiques pour le pronostic. L'arbre décisionnel proposé ici, qui comprend deux variables neurophysiologiques (MMN, PES) et une variable clinique (réflexe pupillaire), pourrait permettre d'évaluer la probabilité d'éveil des patients en coma post-anoxique. Ces résultats doivent cependant être confirmés.

De nouveaux facteurs pronostiques pour adapter le traitement des cancers du côlon

Galon J, et al. Science 2006 ; 313 : 1960-4

Plusieurs arguments plaident en faveur d'un rôle de l'immunité adaptative dans la surveillance anticancéreuse et, en cas de développement tumoral, dans le contrôle

de sa progression et de son éventuelle dissémination. Ainsi, l'infiltration lymphocytaire peut être associée à une inhibition de la croissance tumorale, tandis que les antigènes tumoraux déclenchent l'apparition d'une population de cellules mémoires persistant dans les tissus atteints même après ablation de la tumeur.

L'équipe de Jérôme Galon et de Franck Pagès (unité Inserm 255, Paris) avait déjà montré que la présence d'une forte quantité de lymphocytes T cytotoxiques et mémoires dans les tumeurs colorectales diminuait le risque de dissémination. Cette même équipe a cartographié la réponse immunitaire mise en œuvre dans ces tumeurs, à partir de l'analyse des gènes exprimés par les cellules immunitaires, de leur densité et de leur répartition spatiale. Mis en regard de l'évolution clinique des patients, ces critères de réponse immunitaire représentent un élément pronostique de premier ordre.

Ainsi, alors que les critères actuels de pronostic des cancers colorectaux sont essentiellement fondés sur l'évaluation de l'extension de la tumeur, il pourrait leur être substitué celui de la qualité de la réponse immunitaire mise en œuvre, un résultat probablement extensible à d'autres cancers... Ces marqueurs de la réponse immunitaire locale permettront de dépister les tumeurs à malignité de haut grade et d'associer des traitements adjuvants par rapport aux traitements conventionnels.

Quand le génotype tumoral guide le choix thérapeutique

Zucman-Rossi J, et al. *Hepatology* 2006 ; 43 : 515-24

Les progrès de l'imagerie médicale ont amélioré le diagnostic des tumeurs bénignes du foie, et notamment des adénomes. Cependant, l'attitude thérapeutique à adopter devant ces tumeurs reste aujourd'hui non résolu : faut-il en pratiquer l'ablation, ou une simple surveillance suffit-elle ? La réponse est difficile à donner, car si l'exérèse évite bien le risque de transformation maligne, ce geste chirurgical n'est pas dénué de risque lorsque l'adénome est peu accessible.

L'étude rétrospective de 96 adénomes a permis au groupe de Jessica Zucman-Rossi (unité Inserm 674, Paris) de dégager des corrélations entre le phénotype (description histologique) et le génotype (étude de l'ADN cellulaire) tumoral, et de proposer une classification moléculaire de ces adénomes afin de préciser le risque qu'ils dégénèrent et, à terme, de mieux évaluer la balance bénéfique/risque de l'intervention chirurgicale.

L'étude de la collection d'adénomes a permis de mettre en évidence trois classes de tumeurs : celles portant des mutations du gène *HNF1* (*hepatocyte nuclear factor 1 α*) qui, bien que les plus fréquentes (près 50 % des cas), ont un faible risque de transformation maligne ; celles portant une mutation activatrice de la β -caténine, plus rares, mais au potentiel de transformation 7 fois plus élevé (près de la moitié de ces tumeurs deviennent cancéreuses), et pour lesquelles l'option d'une intervention chirurgicale, même lourde, devrait donc être privilégiée ; enfin, et dans 40 % des cas environ, celles où aucune anomalie moléculaire n'a pu être détectée, mais qui

pouvaient être distinguées en fonction de la présence ou non d'un infiltrat inflammatoire. Pour les adénomes dénués d'anomalie moléculaire et d'infiltrat inflammatoire, une surveillance simple peut être envisagée, puisque aucun d'entre eux n'a pu être associé à un hépatocarcinome. Bien entendu, le bien-fondé de cette classification est appelé à être confirmé sur un nombre plus important de cas.

Des enfants sourds profonds appareillés grâce à l'identification du rôle de l'otoferline

Roux I, et al. *Cell* 2006 ; 127 : 277-89

La cochlée, organe auditif central chez les mammifères, est le siège de la transformation des signaux sonores en signaux électriques, qui se propagent ensuite le long des neurones des voies auditives et au sein du cortex auditif. Certaines surdités, pour lesquelles les tests audiométriques échouent à déterminer la nature de l'atteinte, sont considérées comme des neuropathies auditives, c'est-à-dire relevant d'un dysfonctionnement du cheminement de ces signaux, et sont inaccessibles à tout appareillage. Le risque, pourtant, est de passer à côté d'une anomalie de la cochlée, alors qu'il existe des appareils électro-acoustiques, les implants cochléaires, qui peuvent suppléer ses défaillances, et rendre l'audition à des enfants à condition d'être implantés de façon très précoce.

L'équipe de Christine Petit (Institut Pasteur et unité Inserm 587, Paris), en collaboration avec l'équipe de Tobias Moser (Université de Göttingen, Allemagne) et Paul Avan (Faculté de médecine, Clermont-Ferrand), a fait un grand pas dans la compréhension d'une surdité congénitale classée comme neuropathie auditive. Ils ont ainsi montré que le

gène défectueux dans cette surdité code pour une protéine, l'otoferline, qui est indispensable pour le codage du signal sonore en signal électrique par les cellules sensorielles de la cochlée. Celle-ci, bien que d'apparence normale, est en fait non fonctionnelle. La détection d'une mutation du gène de l'otoferline par un diagnostic moléculaire a déjà permis à deux enfants porteurs de cette forme génétique de surdité de bénéficier de la pose d'implants cochléaires, et de recouvrer l'audition. À terme, ce diagnostic moléculaire devrait être systématiquement proposé devant toute surdité classée comme neuropathie auditive en raison d'une identification impossible de son origine.

Prédisposition génétique à certaines infections : vers un traitement ciblé

Casrouge A, et al. *Science* 2006 ; 314 : 308-12

Les mutations des gènes impliqués dans la réponse immune sont le plus souvent associées à des déficits immunitaires généralisés. Toutefois, certaines mutations confèrent une résistance ou, au contraire, sont à l'origine d'une prédisposition génétique à une infection spécifique. Ces maladies ont conduit à la découverte de mécanismes de défense spécifiquement dirigés contre certains organismes pathogènes, cette identification permettant à son tour la mise en place de traitements ciblés.

L'encéphalite herpétique est une complication rare de l'infection, habituellement inoffensive et largement répandue, par le virus *Herpes simplex 1*. Jusque dans les années 80, et l'avènement des premiers traitements antiviraux, cette affection survenant surtout chez les enfants était mortelle dans

70 % des cas. Grâce à ces traitements, la plupart d'entre eux survivent, mais un grand nombre garde des séquelles neurologiques graves. Récemment, une équipe internationale coordonnée par Jean-Laurent Casanova (unité Inserm 550, Paris) a montré qu'un déficit immunitaire reposant sur une mutation de la protéine codée par le gène *UNC93B1* prédispose à l'encéphalite herpétique. Cette mutation, héréditaire, s'accompagne d'un déficit de la production d'interférons α , β et λ , des molécules anti-infectieuses nécessaires à la lutte contre l'invasion par le virus herpétique, notamment dans le tissu nerveux. Le traitement de ces patients par l'administration d'interféron, actuellement disponible dans la pharmacopée, est d'ores et déjà à l'étude.

Diabète de type 2 : certaines formes génétiques peuvent être traitées sans insulinothérapie

Babenko AP, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 456-66 ; Pearson ER, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 467-77

Le diabète néonatal (DN) est défini par une hyperglycémie survenant dans les premiers jours ou mois de la vie, et qui nécessite le recours à une insulinothérapie. Deux formes cliniques distinctes de DN ont été décrites : une forme permanente (DNP), qui requiert un traitement à vie, et une forme transitoire (DNT), qui montre une rémission précoce entre une semaine et une année de vie, avec néanmoins une possible réapparition du diabète, notamment lors de la puberté. Si plusieurs mutations responsables de ces deux formes de diabète néonatal ont déjà été mises en évidence, elles n'expliquent qu'une fraction des cas étudiés.

En collaboration avec le réseau français pour l'étude du diabète néonatal, coordonné par Michel Polak (Inserm EMI 363, Paris),

une étude franco-américaine a montré que sur 34 enfants présentant un diabète néonatal non expliqué par une anomalie génique connue, 9 portaient une mutation du gène *SURI*, pour la moitié d'entre elles transmises par l'un des parents. Ce gène, qui code pour un canal potassique impliqué dans la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, est le récepteur de molécules antidiabétiques par voie orale, les sulfamides. La mutation entraîne une ouverture constante du canal potassique, et donc un blocage de la sécrétion d'insuline. Cependant, le canal reste sensible aux sulfamides, ce qui permet d'envisager de substituer à l'insulinothérapie de ces enfants, que l'on croyait définitive, un traitement oral par un sulfamide hypoglycémiant. D'ores et déjà, un des parents transmetteurs de la mutation bénéficie aujourd'hui d'un traitement oral, après des années d'injections quotidiennes d'insuline ; et son cas n'est pas isolé : l'équipe franco-américaine a en effet montré, au cours d'un essai clinique, que le traitement par insulinothérapie pouvait être arrêté chez des diabétiques adultes présentant une (autre) anomalie du canal potassique.

La protéomique urinaire : un nouvel outil pour prédire l'évolution clinique des nouveau-nés porteurs d'uropathies obstructives

Decramer S, et al. Nat Med 2006 ; 12 : 398-400

Les malformations du rein et des voies urinaires représentent environ 20 % des malformations dépistées *in utero*. Les plus rencontrées sont les uropathies obstructives, qui touchent 0,5 % à 1 % des nouveau-nés, le syndrome de la jonction pyélo-urétérale (SJPU) étant le plus fréquent. Malgré une

détection bien avant la naissance par échographie, les nouveau-nés porteurs de SJPU nécessitent actuellement une surveillance rapprochée et contraignante dans la première année de vie, sans que l'on puisse détecter et différencier ceux qui vont présenter un risque immédiat, et donc nécessiter une intervention chirurgicale, de ceux qui peuvent s'améliorer spontanément. L'équipe de Joost-Peter Schanstra (unité Inserm 388, Toulouse) et le service de néphrologie pédiatrique de l'Hôpital des Enfants de Toulouse, en collaboration avec une *start-up* allemande, viennent de montrer que le protéome urinaire du nouveau-né permet de prédire le devenir clinique des bébés porteurs d'un SJPU. Ce protéome est beaucoup plus homogène que celui de l'adulte, permettant ainsi une meilleure sélection de polypeptides « pathologiques » chez le nouveau-né. En constituant une base de données associant aux polypeptides urinaires d'une soixantaine de patients porteurs d'un SJPU leur état clinique, les chercheurs ont pu créer des profils polypeptidiques urinaires « pathologiques », à partir desquels un certain nombre de biomarqueurs discriminants ont pu être identifiés. En utilisant ces biomarqueurs, une prédiction a été réalisée chez 36 nouveaux patients, à partir des urines de la première semaine de vie, et comparée à leur évolution clinique sur une période de 12 mois. Pour 34 d'entre eux, l'évolution clinique était corrélée à la prédiction faite par l'analyse du protéome urinaire.

Ces résultats suggèrent fortement que l'analyse du protéome urinaire des nouveau-nés porteurs d'un SJPU peut aider à la décision de pratiquer ou non une intervention chirurgicale, évitant ainsi une surveillance contraignante de ces enfants au cours de leur première année de vie.