Re.Med.

La Revue de la Recherche Médicale du CHRU de Nancy

http://recherche-innovation.chru-nancy.fr

Numéro 5
JUIN 2017

INFLAMMATION
INFECTIONS
ANTIBIOTIQUES
RÉSISTANCE
MICROBES
VACCINS
OBÉSITE
NASH
COHORTES
ÉPIDEMIOLOGIE
MICROBIOTE
MICI
MALADIES CHRONIQUES
CYTOKINES
BIOTHÉRAPIES
DÉFENSE
SYSTÈME IMMUNITAIRE
PSORIASIS
SEPSIS
VIRUS
BACTÉRIES

HÉPATITES
ANTICORPS
RÉMISSION
GUÉRISON
INFECTIONS NOSOCOMIALES
HYGIÈNE
TRANSMISSION
VIH
PRÉVENTION
LYMPHOCITES
MALADIES EMERGENTES
REGISTRES
DONNÉES
SANTÉ PUBLIQUE
SCLÉROSE EN PLAQUES
LYMPHOCYTES
LEUCOCYTES
PROCALCITONINE
MARQUEURS
ESSAIS CLINIQUES
PHARMACOVIGILANCE

sommaire

P4-5
Épidémiologie : les lumières de la santé publique

P6
ReLSEP : une richesse lorraine pour la recherche sur la SEP

P7
La procalcitonine, le biomarqueur qui fait la différence

P8
Le maître des MICI est à Nancy

P9
I-CARE donne des ailes à la PARC

P10-11
La rhumatologie à l'heure du « Treat to target »

P12
Obésité inflammatoire ou l'adipocyte en souffrance

P13
MICI, NASH, Obésité amarrés à ARRIMAGE

P14
L'inflammation dans la peau

P15
Les biomédicaments, vers l'émergence des « nano-objets »

P16-17
Sepsis : le choc !

P18
B & C
2 virus, 2 hépatites, 1 foie

P19
Dans la famille microbes, Nancy demande le VHE

P20
VIH : la prolifération virale contrôlée, les nouvelles contaminations pas encore !

P21
Homme / bactéries : la cohabitation à risques

P22-23
Résistance aux antibiotiques et aux vaccins : chercher pour éviter le point mort

p24
Évènements indésirables : la bête noire de la pharmacovigilance

éditorial

Jean-Yves Jouzeau
jean-yves.jouzeau@univ-lorraine.fr

Laurent Peyrin-Biroulet
l.peyrin-biroulet@chru-nancy.fr

Les maladies inflammatoires chroniques constituent un véritable problème de santé publique en France et en Lorraine. L'inflammation est définie, depuis Celsus (30 avant JC / 38 après JC), par les signes cardinaux : rougeur, oedème, chaleur, douleur (rubor et tumor cum calore et dolore). Ce qui est remarquable, c'est que cette définition princeps a été établie pour caractériser la réaction de l'organisme aux microbes, à une époque où la réaction inflammatoire était perçue, dans une logique guerrière, comme un moyen de se débarrasser d'intrus envahissants « l'infection dominée, l'inflammation cesse » (Mc Farland, 1941).

On sait désormais que la réaction inflammatoire est étroitement liée à la réponse immunitaire et que, même si elle reste un signal d'alerte vis-à-vis de toute perturbation importante de l'homéostasie tissulaire, elle peut également avoir un rôle néfaste pour l'organisme lorsqu'elle devient chronique. Et c'est bien là toute la problématique de la lutte contre la réaction inflammatoire : la respecter, tant qu'elle reste de courte durée et de faible intensité, la réduire plus ou moins intensément, dès lors qu'elle a une trop grande amplitude et qu'elle se pérennise.

Les Maladies Inflammatoires Chroniques (MIC) sont des maladies fréquentes, qui touchent 3 millions de personnes en France et 100 000 en Lorraine. Les plus fréquentes sont les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI), les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (RIC), le psoriasis, les uvéites et la sclérose en plaques. Environ 10 000 patients sont suivis au CHRU de Nancy pour ces maladies complexes, très invalidantes et incurables. Ces patients nécessitent une prise en charge multidisciplinaire en raison des nombreuses comorbidités associées (risques cardio-vasculaire et thrombotique ou infectieux, dénutrition, etc.) mais aussi, parce qu'une proportion non négligeable d'entre eux présente 2 maladies inflammatoires associées (MICI et RIC, psoriasis et RIC...). Ces patients ont également fréquemment recours aux biothérapies, des molécules onéreuses, qui n'ont qu'un effet suspensif.

Il est donc urgent de développer une médecine personnalisée pour les patients candidats à une biothérapie grâce à une approche translationnelle explorant notamment les relations hôte-microbes, de mettre en place une éducation thérapeutique et une télémédecine mutualisées, mais également d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques grâce à un partenariat public-privé fort. Les molécules anti-TNF (étanercept, infliximab, adalimumab, etc.) représentent le premier poste de dépenses en santé dans le monde. Une évaluation médico-économique de ces stratégies innovantes est donc indispensable. Placer le patient au cœur de ces projets est un autre impératif qu'il faudra respecter sous peine d'améliorer l'évolution des MIC sans améliorer le quotidien des patients. Tels sont les enjeux qui attendent la centaine de médecins et de chercheurs lorrains mobilisés sur cette problématique.

Re.Med.
La Revue de la **Re**cherche **Méd**icale du CHRU de Nancy
http://recherche-innovation.chru-nancy.fr

Directeur de la publication : Bernard Dupont, *directeur général du CHRU de Nancy*
Responsable éditorial : Pierre-Yves Marie, *vice-président recherche du Directoire du CHRU de Nancy*
Rédaction : Laurence Verger, *Communication recherche du CHRU de Nancy*
Mise en page : Communication du CHRU de Nancy - Janvier 2017
Crédit photos : Inserm / Laurence Verger
Contact : l.verger@chru-nancy.fr
Impression : Hélio Service
Couverture : Grand Nu, Georges Braque (1907-1908) Musée National d'Art Moderne de Paris

Épidémiologie : les lumières de la santé publique

Des connaissances sur une pathologie : sa fréquence (incidence ou prévalence), ses variations, son histoire naturelle, ses facteurs de risque et d'évolution (dits pronostiques), et, enfin, la contribution à la construction des essais cliniques, voilà ce qu'est l'épidémiologie clinique. En clair : étudier la santé des populations avec ses déterminants. À Nancy, le Centre d'Investigation Clinique - Epidémiologie Clinique (CIC-EC), labellisé INSERM, répond à toutes les demandes en ce sens. Il est coordonné par Francis Guillemin, également coordinateur du réseau national RECaP qui a pour but de mutualiser des projets de recherche originaux et de produire des innovations en épidémiologie clinique et en santé publique. Rencontre.

« Un registre de maladie en population, est un enregistrement de tous les cas nouveaux de maladies qui apparaissent dans une zone géographique déterminée. De multiples sources de données nous permettent de surveiller la fréquence d'une pathologie, pour en détecter les augmentations, les diminutions ou les pics.

Comment évaluer la valeur d'un registre ?

Il faut des années car cette valeur est liée à son antériorité. L'intérêt pour l'épidémiologiste c'est de collecter beaucoup d'informations et surtout de suivre les patients dans le temps. Pour le Registre Lorrain des Scléroses En Plaques (ReLSEP) nous enregistrons les données des patients suivis au CHRU de Nancy, mais aussi celles de cas que nous ne suivons pas. Pour les hôpitaux, notre source est le PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) qui recense toutes les personnes résidant en Lorraine ayant eu au moins une hospitalisation en France. Nous consultons aussi les assurances, les mutuelles, toutes les caisses de Sécurité sociale, ainsi que les laboratoires. C'est un travail de fourmi et une veille permanente. Il ne faut pas confondre registre et réseau à l'image du réseau « Sentinelles » réunissant des médecins volontaires qui signalent les cas de 7 maladies infectieuses pour anticiper une épidémie. Leurs données ne constituent qu'un échantillon de malades.

Qu'est-ce qu'une cohorte ?

L'INSERM en donne une définition précise : ensemble de sujets ayant une caractéristique commune. En épidémiologie clinique, le critère généralement retenu est « avoir une même maladie ». Une cohorte est constituée de patients vus dans les services de soins ou reçus en consultation. Les cohortes les plus rares, et difficiles à constituer, rassemblent des personnes suivies dès le début de leur maladie. Elles donnent une bonne vision de l'évolution d'une pathologie sur un grand effectif et sur la façon de mener une recherche pour répondre à deux types de questions : quels sont les facteurs pronostiques ? Qu'est-ce qui peut être fait de plus ou de mieux pour ces patients ?
Pour les cohortes de cas incidents, nous collectons un maximum de caractéristiques au début de la pathologie et nous mettons ensuite en évidence les événements qui la jalonnent : complication, amélioration ou décès. Nous utilisons toujours les mêmes critères de jugements adaptés à la maladie étudiée pour essayer d'anticiper l'avenir : à quel moment interviennent telles caractéristiques et sont-elles prédictives d'autre chose ? Enfin, certaines cohortes regroupent des cas prévalents qui donnent une photo de la maladie à un moment donné pour répondre à la question « Quelle est la situation en France aujourd'hui ? ». En suivant ces personnes, nous évaluons les conséquences de la pathologie sur le quotidien et sur le coût de la pathologie.

Quelles sont les cohortes en Lorraine pour les maladies infectieuses ou inflammatoires ?

La cohorte KHOALA concerne l'arthrose des membres inférieurs : 8784 sujets atteints d'arthrose symptomatique de hanche et de genoux recrutés entre 2007 et 2009. Nous sommes à sa 10e année de suivi. Il s'agit d'une des rares études dans le monde à fournir des données sur la prévalence et sur les conséquences de la maladie en termes de capacité fonctionnelle ce qui nous a vallu d'être sollicités par l'Initiative Global Burden of Disease, pilotée à Sydney en Australie. Nous avons travaillé avec eux sur une façon de qualifier la maladie avec le vocabulaire des patients plutôt que les descriptifs médicaux. Nous avons aussi participé à une étude sur la mortalité liée à l'arthrose, maladie invalidante, qui peut être source de maladies cardiovasculaires et nous avons aussi développé des questionnaires de qualité de vie. Adossée à cette cohorte, nous avons une collection biologique (ADN, sérum et urine) stockée au Centre de Ressources Biologiques Lorrain du CHRU. C'est un matériel très précieux avec lequel nous développons de nombreuses collaborations dont, actuellement, autour de la génomique de l'arthrose.
ESPOIR est une autre cohorte sur la polyarthrite rhumatoïde. Côté inflammation, nous travaillons aussi sur les maladies qui évoluent par poussées : la polyarthrite, l'arthrose et les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) et pour toutes ces maladies nous avons une démarche commune de récupération des données. Tout a commencé par un questionnaire sur la polyarthrite, distribué aux patients en salle d'attente, pour déterminer s'ils avaient eu, ou pas, une poussée de la maladie au cours du dernier trimestre. Validé nationalement, nous travaillons aujourd'hui à sa version internationale (équipes danoise, américaine et argentine). Depuis 2014, nous essayons de développer un outil équivalent pour l'arthrose, à la fois en français et en anglais, avec des équipes australienne et canadienne. En dehors d'identifier les patients qui ont eu des poussées, nous souhaitons, d'un point de vue épidémiologique, déterminer ce qui pourrait prédire et, peut-être, d'un point de vue biologique, ce qui pourrait être associé, à une fréquence élevée de ces pathologies inflammatoires.
Enfin, nous suivons des cohortes d'endocardite infectieuse (infection des valves cardiaques) en collaboration étroite avec des médecins du CHRU, pour améliorer la prévention. Grâce au consortium ICE (International Collaboration on Endocarditis) qui englobe plusieurs universités dont celle de Lorraine, la question du traitement des données est posée. Aujourd'hui, Nancy pilote un projet pour constituer une bio-banque sur les patients atteints de l'infection afin de développer des marqueurs sur la sévérité ou sur la typologie de cette maladie.

Le CIC-EC est réputé pour ses études médico-économiques en santé. Est-ce une préoccupation récente ?

C'est une préoccupation constante chez nous. Le CIC-EC a été créé en 2003 et cette spécialité médico-économique, ouverte à tous les CHU, a vu le jour en 2005. Depuis, nous avons recruté un économiste et notre champ de recherche s'est élargi à de nombreuses spécialités : cardiovasculaire, rénal, maladies inflammatoires et métaboliques, ostéo articulaire, psychiatrie, cancérologie,… Dans les maladies inflammatoires immunologiques, par exemple, il y a des coûts très élevés parce que de nouvelles molécules, les biothérapies, ont fait leur apparition (2000, en rhumatologie, 2005, dans la Sclérose En Plaques et 2010 pour les MICI). Le traitement médicamenteux annuel individuel dépasse les 10 000 €, hors coûts de la maladie qui intègre les modalités de traitement variant suivant la prise en charge des patients en ambulatoire ou en hospitalisation. Nos méthodologies se doivent d'être spécifiques car nous devons toujours choisir un point de vue adapté pour savoir ce que coûte vraiment une maladie et qui supporte ce coût. »

Francis Guillemin - francis.guillemin@chru-nancy.fr

Date de prise de vue : 20161013 | Mentions obligatoires : Inserm/Nunez, Nicolas | Titre : Dépistage du diabète de type 1

ReLSEP : une richesse lorraine pour la recherche sur la SEP

Maladie auto immune, la Sclérose en Plaques (SEP) entraîne une inflammation du système nerveux central mais n'a pas de marqueur biologique sanguin particulier. Elle atteint principalement les femmes et entraine une dégénérescence du système nerveux. Dans les années 90, Nancy a créé une base de données originale pour cette pathologie, dans le cadre des activités du Réseau LORSEP, unique en France, étendue depuis 2003 à tous les neurologues lorrains quel que soit leur mode d'exercice. Reconnue nationalement en 2009, le label de Registre vient de lui être renouvelé par le Conseil National des Registres (CNR). En lien avec le Centre d'Investigation Clinique Epidémiologie Clinique de Nancy, le neurologue Marc Debouverie, exploite ces multiples ressources afin d'en tirer des informations épidémiologiques novatrices. Bilan.

« Il y a deux types de SEP : celle qui s'installe par poussées, plus facilement diagnostiquée grâce à l'IRM, et celle qui s'exprime progressivement par une dégradation physique. De nombreux symptômes sont associés à la SEP comme la fatigue, les troubles cognitifs ou les difficultés à la marche par exemple. Nous avons constaté que l'incidence de la maladie a clairement augmenté entre 1980 et 2010, pour se stabiliser depuis. Nous avons du mal à en déterminer les raisons qui ne nous semblent pas liées aux progrès techniques de l'IRM grâce auxquels nous posons un diagnostic plus précoce. Les travaux se poursuivent car c'est un des objectifs du CNR. En Lorraine, nous avons aussi mené un travail sur la fatigue liée à la SEP, un symptôme très invalidant et très constant, qui nous a permis de valider une échelle d'évaluation, référente aujourd'hui dans les articles francophones à travers le monde. Nous avons aussi étudié un certain nombre de médicaments spécifiques comme la Mitoxantrone (utilisé soit en cas de poussées particulièrement sévères, soit en cas d'activité importante de la maladie avec progression du handicap) mais l'usage de la molécule est limité du fait de sa toxicité.

Nous avons, avec le ReLSEP un outil extraordinaire parce que nous disposons d'une cohorte exhaustive de tous les cas en Lorraine. C'est la force de ce registre qui n'arrête pas d'augmenter en taille et qui a un suivi médical très documenté. C'est une source d'information si riche, qu'il a servi de modèle à une cohorte nationale, OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose En Plaques) qui est un programme Investissement d'Avenir. Mais OFSEP n'est pas totalement exhaustive car elle rassemble les données des cliniciens qui travaillent dans leur CHU et il y a des différences entre les personnes qui vont à l'hôpital et ceux qui n'y vont pas.

Nous disposons également, dans le ReLSEP, des données des patients originaires d'Afrique du Nord sur lesquels nous avions travaillé il y a une dizaine d'années et que nous avons repris récemment. Nous sommes en train de démontrer que les Français d'origine nord-africaine, nés en France, développent probablement une maladie de sévérité intermédiaire entre celle des personnes nées au pays et celle développée par des personnes d'origine européenne. C'est intéressant puisque la pathologie est à la croisée des liens entre le gène (il y a une prédisposition génétique dans la SEP puisque au moins 150 gènes sont incriminés) et des facteurs de l'environnement qui restent pour le moment mal connus. Nous commençons à mettre en place des travaux de recherche avec le CIC Innovation Technologique car toutes les IRM pratiquées sur des patients suivis par le CHRU constituent une source d'information relativement importante. Nous voudrions les systématiser pour les relire automatiquement et afin que ces images nous servent de biomarqueurs de la maladie.

ReLSEP sert aussi de base de suivi des patients. La valeur de nos travaux de santé publique est liée à la validité médicale des données du registre. Nous nous attachons aussi à l'aspect médico économique de la pathologie en croisant systématiquement les données médicales aux informations provenant de l'Assurance Maladie et des systèmes d'information des hôpitaux.

Marc Debouverie - m.debouverie@chru-nancy.fr

Ainsi, nous pouvons évaluer son coût pour la société sur les plans sanitaire et social et ceci, en fonction du niveau de handicap.

Nous nous sommes interrogés sur l'élargissement du dossier, en particulier à l'Alsace où le « tissu neurologique » est assez proche du tissu lorrain. C'est un énorme travail qui implique que les disciplines et les professionnels acceptent de travailler ensemble. Le ReLSEP est une base très riche : sur les 2 millions 350 000 Lorrains, elle référence plus de 6000 cas depuis vingt ans. L'outil arrive à sa maturité et va permettre à la nouvelle génération de neurologues de travailler et de communiquer plus efficacement. »

Date de prise de vue : 20100101 | Mentions obligatoires : Inserm/UMRS 974 | Titre : Projet MYOAGE

La procalcitonine, le biomarqueur qui fait la différence

Trouver les marqueurs à l'interface entre l'inflammation « stérile » et l'inflammation liée à une infection bactérienne est un enjeu prioritaire, car chez un patient présentant un syndrome inflammatoire, l'urgence est de poser le bon diagnostic permettant une thérapeutique adaptée. Jusque-là, les analyses bactériologiques dans le sang des patients, les hémocultures, donnaient une réponse en 48 heures : autant dire une éternité dans le monde de l'infection ! À Nancy, au pôle Laboratoires, Janina Ferrand, PHU en Bactériologie, et Abderrahim Oussalah, MCU PH en Biochimie, ont conjugué leurs savoirs pour améliorer cette efficacité. Leur biomarqueur de prédilection : la procalcitonine (PCT) dont les performances ont été vérifiées grâce à la « Nancy Big Data-cohort » du CHRU de Nancy. Interview croisée.

Dr Janina Ferrand - j.ferrand@chru-nancy.fr
Dr Abderrahim Oussalah - a.oussalah@chru-nancy.fr

A. Oussalah : « Notre démarche originale a consisté à travailler à partir des données recueillies dans le cadre des soins courants sur plus de 35 000 patients admis au CHRU de Nancy au cours des 10 dernières années. Cette démarche constitue une preuve extrêmement forte car elle reflète la pratique au lit du patient, dans la « vraie vie », par opposition aux données issues des essais prospectifs de courte durée. L'étude a recensé tous les patients qui ont bénéficié, dans le cadre de leurs soins de routine, de façon concomitante (à moins de 12 heures d'intervalle) d'une hémoculture et d'un dosage de la PCT pour une suspicion d'hémoculture positive. Le but principal de cette approche « Big Data » était de savoir si la PCT permettait de prédire le statut infectieux confirmé par l'hémoculture.

J. Ferrand : Effectivement, avant tout prélèvement d'hémoculture la peau est soigneusement désinfectée. Malheureusement, le bouillon d'hémoculture étant très riche, quelques bactéries cutanées persistantes peuvent le contaminer. C'est ce qui est observé dans 3 à 4% des séries hospitalières internationales. Lors de la suspicion d'une vraie bactériémie (présence de bactéries dans le sang), le clinicien doit rapidement savoir quel est son type. En effet, les bactéries sont divisées en deux grands groupes : bactéries Gram négatives et Gram positives, une distinction liée à une différence dans la composition de leur enveloppe. Leur pathogénicité n'est pas la même et, donc, la réaction de l'organisme va être différente.

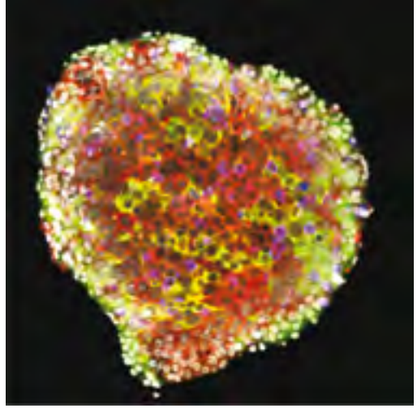
En fonction du dosage de la procalcitonine, le type d'infection peut être déterminé ?

A. Oussalah : Au CHRU nous avons mené une étude observationnelle sur des données standardisées afin d'évaluer cette hypothèse. Les résultats des tests biochimiques et des hémocultures étaient disponibles sur une base de données. Les données de la « Nancy Big Data cohort » ont démontré que la PCT est un excellent marqueur permettant d'exclure une infection avec une hémoculture positive à germes pathogènes, avec des valeurs prédictives négatives allant de 98,9 % à 99,9 % en fonction du groupe de bactéries considérées. Par ailleurs, le niveau de PCT était significativement plus élevé chez les patients infectés par des bactéries Gram négatives, en comparaison à celui observé chez les patients infectés par les bactéries Gram positives.

Quel est l'intérêt de cette étude ?

J. Ferrand : La PCT permet de mieux prédire la possibilité d'une bactériémie et le type de bactérie en cause, avant l'obtention des résultats de l'hémoculture, et éventuellement de raccourcir un traitement antibiotique si le suivi nous indique que l'infection est maîtrisée. De façon indirecte, la stratégie diagnostique basée sur la PCT représente un moyen de lutte contre la surexposition aux antibiotiques et donc de prévention de l'émergence de bactéries multi-résistantes. Les résultats de la « Nancy Big Data cohort » ont aussi un impact écologique et permettent une meilleure gestion de l'antibiothérapie.

A. Oussalah : Dans les nouvelles recommandations sur la gestion des infections, la PCT a été intégrée comme un biomarqueur de diagnostic et de suivi. Récemment, une publication a montré son intérêt pour déterminer la durée de l'antibiothérapie. Les patients qui bénéficiaient d'une stratégie thérapeutique basée sur la PCT étaient moins exposés aux antibiotiques, sans impact sur la mortalité à 28 jours d'hospitalisation et à un an de suivi. Peut-être que l'avenir permettra une approche personnalisée des traitements anti-infectieux des patients. »



Le maître des MICI est à Nancy

Les MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin) sont des maladies systémiques, le plus souvent incurables qui peuvent aussi toucher d'autres organes rhumatologiques, dermatologiques, ophtalmologiques, neurologiques. 3 à 4 millions de malades en Europe, en France 250 000 et la fréquence continue à augmenter. Laurent Peyrin Biroulet, du CHRU de Nancy, est le Monsieur MICI pour deux pathologies : la maladie de Crohn et la Rectocolite Hémorragique. Il préside le GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif) fédérant les centres spécialisés français. Il est l'actuel secrétaire général de la société savante européenne ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) et, élu récemment, secrétaire scientifique de l'organisation mondiale des MICI, l'IOIBD (International Organization for the study of Inflammatory Bowel Disease). Une reconnaissance internationale pour ce médecin chercheur qui privilégie une approche expérimentale, clinique et translationnelle.

Laurent Peyrin-Biroulet - l.peyrin-biroulet@chru-nancy.fr

« Ce sont des pathologies des pays riches expliquées pour une petite partie, par la génétique (elles ne sont ni transmissibles, ni héréditaires, ni familiales) et, pour beaucoup, par la nutrition. Nous cherchons les déterminants nutritionnels en cause par l'étude des effets de différents régimes gras, jeunes, maigres et par la modulation des folates et la vitamine B12 (indispensable à la synthèse de l'ADN) qui sont des carences fréquentes. Elles créent un stress cellulaire, notamment du réticulum endoplasmique, qui rend l'inflammation beaucoup plus sévère. Nous étudions les impacts chez l'animal et les mécanismes impliqués au niveau cellulaire et moléculaire. In fine, l'application serait de détecter ces carences chez les patients et de les supplémenter pour les corriger.

Nous avons travaillé pendant 10 ans avec l'OMS pour développer le premier index de handicap fonctionnel lié à ces pathologies. Validé en 2015, disponible et gratuit, il permet de l'évaluer de façon objective dans la qualité de vie quotidienne des patients. Créé à partir d'interviews de malades et de professionnels, avant validation, réalisés dans la cohorte du nord-est de la France EPIMAD, cet index aura l'avantage de sensibiliser les médecins à son usage lors des consultations et nous permettra de disposer de données chiffrées. Nous avons, aussi, mis au point une nouvelle technique d'IRM pour remplacer la coloscopie dans certaines situations à une époque où une surveillance étroite de l'inflammation intestinale est recommandée.

Nous travaillons sur deux études phare qui, dans un premier temps, visent à stopper ces maladies dès le diagnostic et à les guérir à plus long terme. CURE : étude dotée d'un budget d'1 million €, qui a déjà inclus 100 patients. Dès le diagnostic, ils sont traités par Anti-TNF et, une fois leur état amélioré, nous essayons de stopper les médicaments. Notre objectif : contrôler ces maladies qui s'auto entretiennent (elles reviennent quasiment tout le temps après chirurgie) pour arrêter leur évolution et éviter les hospitalisations, des chirurgies, une destruction de l'intestin… Nancy dirige également un projet de recherche, unique au monde, doté de 7 millions d'€ par un consortium d'industriels, qui rejaillit sur l'ensemble de ses équipes de recherche cliniques. I-CARE est une cohorte observationnelle qui va inclure plus de 10 000 patients (en mars dernier nous en avions la moitié) à travers une vingtaine de pays européens. Ils vont être suivis pendant 3 ans pour étudier et comparer la tolérance et l'efficacité de différents traitements pour les MICI. Lancé en 2009, ses premiers résultats sont attendus pour 2019 : ce sera une mine d'or de connaissances avec des dizaines de publications pour la prochaine décennie.

Ceci n'est possible que grâce à l'encrage lorrain, où nous avons initié un peu plus d'une centaine d'études cliniques en recherche académique, certaines menées avec la Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique sur la « Nancy IBD Cohort » (1500 patients bien caractérisés mis en place il y a dix ans), d'autres, avec l'Unité d'Investigation Clinique : plus d'une trentaine d'études industrielles qui recrutent des patients dans toute la France. Le Centre d'Investigation Clinique de Nancy est également impliqué sur les axes recherche clinique et translationnelle et aspects médico économiques. Les études fondamentales sont réalisées au sein de l'unité INSERM NGERE dont je suis le directeur adjoint. Cette recherche ambitieuse continue à se structurer au sein du FHU Arrimage, un grand programme de recherche multidisciplinaire nancéien. Notre notoriété, que ce soit en termes de recherche ou de parcours de soin d'excellence, avec de la télémédecine et le réseau MICILOR, attire à Nancy de nombreux patients dont un quart extérieur à la région. Nous multiplions les coopérations en Europe avec l'Italie, en particulier, mais aussi à l'international avec les États-Unis. »

Date de prise de vue : 20150805 | Mentions obligatoires : Inserm/Diana_Julien | Titre : Le microbiote pour contrecarrer le diabète de type 1

I-CARE donne des ailes à la PARC

La Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique (PARC), créée en 2015 au CHRU de Nancy, rassemble des professionnels dont la mission première est d'accompagner les chercheurs dans leurs travaux : du protocole, à l'étude clinique, jusqu'à la valorisation des résultats. Rassemblant l'« Unité d'Investigation Clinique » et celle de « Méthodologie, data management et statistique », elle répond aux demandes de soutien, quelle que soit les spécialités, dès lors que le projet de recherche n'est pas déjà accompagné par le Centre d'Investigation Clinique. La PARC travaille depuis longtemps avec Laurent Peyrin-Biroulet sur des dossiers liés aux pathologies intestinales. Mais, début 2016, le spécialiste des MICI lui soumet un challenge : élaborer un outil de recueil des données à utiliser dans plus d'une dizaine de pays de l'UE sur la base de la Cohorte européenne I-CARE (plus de 10 000 patients MICI recrutés). Récit d'une collaboration fructueuse par Cédric Baumann, chef de service de la PARC.

« Les premières demandes pour les MICI concernaient la cohorte française IBD sur laquelle Laurent Peyrin Biroulet et David Moulin, avec l'U954 dirigée par Jean-Louis Guéant, travaillaient autour du microbiote (flore intestinale). Leurs sollicitations concernaient l'exploitation des données et ont fait, assez rapidement, l'objet de nombreuses publications auxquelles nous avons été associés. L'équipe de la PARC a trouvé là, l'occasion de montrer son expertise sur des pathologies chroniques, aux prises en charge et aux évaluations compliquées. Notre travail, en data management et biostatistique, s'est révélé extrêmement complexe et chronophage car nous étions dans des logiques de preuve d'efficacité en conditions réelles. La « Comparative Effectiveness Research » nécessite le développement, l'expansion et l'utilisation d'une variété de sources de données et de méthodes, pour mener des recherches opportunes et pertinentes et diffuser des résultats rapidement utilisables par les cliniciens, les patients et les décideurs des plans de santé.

Début 2016, le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID) nous a retenu pour réaliser l'e-Case Report Form (e-CRF) de la cohorte I-CARE. Ce cahier d'observation électronique, outil indispensable à la réussite d'une recherche biomédicale, enregistre toutes les données requises par le protocole. L'objectif est d'obtenir des données utilisables et vérifiables, toujours dans le respect des bonnes pratiques cliniques.

Comment avez-vous fait ?

Concrètement, il fallait faire vite et bien : relecture détaillée du projet, prise en compte des aspects objectifs, développement du plan d'analyse et enfin, création de la base destinée à être utilisée par des centaines d'investigateurs en Europe. Nous avons épluché et disséqué les aspects techniques, méthodologiques, mais aussi scientifiques car tous trois sont très intriqués. Isabelle Clerc Urmes, biostatisticienne, et Marc Borie, datamanager, n'avaient qu'un seul objectif : rendre exploitables ces milliers de données. Nous n'avions pas le droit à l'erreur, ni dans la conception, ni dans les timings imposés et, depuis un an maintenant, ce CRF est opérationnel.

Ces questionnaires représentent des mois de développement. C'est pourquoi la partie réflexion et anticipation, avant la création d'un projet de recherche, est fondamentale. Nous avons

Cédric Baumann - c.baumann@chru-nancy.fr

tout de même dû apporter quelques modifications en créant une entrée « nouveau groupe de traitements » car, entre le démarrage et la mise à disposition de la base, un traitement était apparu sur le marché. Aujourd'hui, près de 6000 patients ont déjà été inclus et, à chaque manifestation internationale, une partie des données sur la thématique des MICI est valorisée par le GETAID et le comité scientifique d'I-CARE.

Avez-vous d'autres projets ?

Une suite, I-CARE 2, intégrée dans un programme européen H2020, est en projet. Cette cohorte, extension de I-CARE, intégrera de nouveaux critères de jugement pour mieux apprécier l'évolution des MICI et surtout pour évaluer les différentes stratégies thérapeutiques en efficacité comparative.
À la PARC, nous sommes dans une logique gagnant / gagnant. Cette collaboration clinico-scientifique fait progresser nos compétences et recruter du personnel de pointe. Les expertises acquises sont mises désormais à la disposition d'autres sujets de recherche dans toutes les spécialités. C'est pour nous un boost phénoménal ! »

Date de prise de vue : 19870101 | Mentions obligatoires : Inserm/Fournier,Jean-Guy | Titre : ARN du virus de l'hépatite B.

La rhumatologie
à l'heure du « Treat to target »

Le regard médical porté sur les pathologies rhumatologiques a changé. Il y a quelques années encore, la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire chronique évoluant par poussées, était uniforme. Les traitements médicaux, du plus léger au plus lourd, suivaient l'aggravation des symptômes, et le suivi assez poussif des patients était de mise face à une maladie considérée comme non létale. Les études épidémiologiques ont changé la donne en démontrant que la pathologie réduisait l'espérance de vie, d'une dizaine d'années en moyenne, principalement à cause des traitements : complications cardiovasculaires, fragilisation des défenses immunitaires, augmentation de l'ostéoporose. Tout ceci s'ajoutant au handicap fonctionnel. Les innovations technologiques, en particulier d'imagerie, et thérapeutiques, permettant de mettre les patients en rémission, ainsi qu'une meilleure compréhension des mécanismes inflammatoires, ont favorisé l'émergence de nouvelles stratégies de prises en charge. Le diagnostic précoce s'ajoute à des approches regroupées sous le terme générique de « Treat to target » qui reposent sur des critères précis de suivi des patients élaborés scientifiquement. Les spécialistes de Nancy, Isabelle Chary-Valckenaere et Damien Lœuille y ont contribué. Explications.

I. Chary-Valckenaere : « Au début des années 2000, il fallait 2 ans pour faire un diagnostic de polyarthrite et de 5 à 10 ans pour celui de spondylarthrite. Pour la polyarthrite, le diagnostic précoce est lié à l'identification des marqueurs biologiques. Après les facteurs rhumatoïdes et les facteurs génétiques connus de longue date, la biologie a permis à partir des années 90, d'isoler des anticorps anti-peptides citrullinés, plus spécifiques. Ce sont des anticorps produits face à la citrullinisation de certaines protéines. Sous l'effet de certains toxiques (tabac, pullulation microbienne), la citrulline remplace l'acide aminé normal de la protéine et, en la modifiant, déclenche une réaction auto-immune. Le dosage de ces anticorps permet de poser le diagnostic. Aujourd'hui en 3 mois, les patients sont sous traitement et cela permet d'éviter les érosions et les destructions articulaires qui apparaissaient dès les 6 premiers mois.

D. Lœuille : Ce diagnostic précoce a été aussi favorisé par le développement de l'imagerie, échographie et IRM. Ces techniques nous permettent de montrer désormais l'inflammation avant ses effets délétères. Nous explorons l'articulation, apparemment normale, mais également l'os qui est le siège de la destruction qui apparaîtra plus tard sur les radiographies. Sur l'échographie de la polyarthrite et de la spondylarthrite, nous avons intégré un groupe international de recherche pour définir les critères spécifiques de ces maladies, afin de les publier pour la communauté. C'est le cas pour la spondylarthrite, depuis 2004 grâce à une cohorte internationale dont environ 80 patients sont de Nancy. Nous avons travaillé sur la définition d'une synovite (inflammation de la membrane qui borde les articulations) et d'une érosion en échographie. En effet, l'échographie permet de voir à la fois des synovites infra cliniques (non dépistables avec l'examen clinique) mais aussi des érosions infra-radiographiques (c'est-à-dire non visibles sur des radios). Nous avons donc développé des outils d'imagerie pour avoir un diagnostic précoce à la fois d'inflammation et d'érosion.

Date de prise de vue : 19930101 | Mentions obligatoires : Inserm/Cantagrel,Alain |Titre : Polyarthrite rhumatoïde

Isabelle Chary-Valckenaere
i.valckenaere@chru-nancy.fr

Damien Lœuille
d.loeuille@chru-nancy.fr

Une collaboration scientifique qui concerne aussi d'autres pathologies ?

I. Chary-Valckenaere : Nous avons travaillé, sur la base de rencontres régulières entre experts, au moins deux fois par an, sous l'égide de l'OMERACT. Au départ, pour définir les critères d'évaluation dans la polyarthrite rhumatoïde à destination des essais cliniques. Aujourd'hui, la démarche ne concerne plus seulement la polyarthrite mais aussi les spondylarthrites, le syndrome de Gougerot-Sjögren (attaque par le système immunitaire des glandes qui sécrètent les substances humectant la bouche et les yeux...), les arthrites juvéniles, l'arthrose et les maladies micro-cristallines. Les scores que nous avons mis au point dans ce cadre-là sont utilisés à la fois dans des programmes de recherche nationaux ou dans des études privées pour des médicaments.

D. Lœuille : L'échographie est aussi utilisée chez des patients en rémission. Ces rémissions sont médicamenteuses avec l'espoir d'avoir un jour des rémissions sans médicaments.

I.Chary-Valckenaere : La rémission est une suspension de la maladie. Chez les patients en rémission clinique (pas de douleur, pas d'inflammation biologique), un quart continue à dégrader les articulations bien qu'étant sous traitement. C'est pour cela que nous développons d'autres moyens de les suivre, en particulier en imagerie. Nous espérons dépister ces patients avant que les destructions liées à la pathologie ne progressent. Une radiologie ne peut être, en effet, que rétrospective car elle témoigne de ce qui s'est passé sur les 6 mois ou l'année précédents, d'où l'idée d'enrayer les processus chez ces patients avec d'autres outils de diagnostic et de suivi.

Quels sont vos critères ?

D. Lœuille : Avec une échographie, il s'agit de faire le tri entre fausse ou vraie rémission. La définition de polyarthrite en rémission repose sur des caractéristiques cliniques et biologiques. À partir de ces données, nous avons catégorisé les patients en sous-groupes : actifs, modérément actifs, peu actifs et en rémission pour essayer de répondre aux questions suivantes dans le cadre d'une étude baptisée REVECHO : s'agit-il de vraies rémissions ? Est-ce que ce sont des patients qui, malgré tout, continuent à se dégrader ? Dans cette hypothèse, l'imagerie contribue-t-elle à mieux statuer de leur état et à mieux gérer à long terme l'évolution de la maladie ? Actuellement, nous ne savons pas encore si l'échographie apporte ou pas la réponse.
À l'opposé, des personnes se plaignent d'avoir mal partout alors qu'il n'y a pas d'arguments pour dire que leur maladie est active. La question pour le médecin est : est-ce que je surenchérie le traitement au risque de traiter le patient en excès, est-ce que je reste sur des traitements antalgiques, ou est-ce que je change de traitement ? L'échographie nous sert à argumenter cette attitude face au ressenti du malade.

I. Chary-Valckenaere : C'est le « Treat to target ». En clair, adapter le traitement pour contrôler la pathologie avec une notion importante qui est celle de la cible. La cible étant la rémission. Tant que nous ne l'avons pas atteinte, nous exerçons un suivi rapproché des patients. Selon les recommandations, de 6 semaines à 3 mois maximum. Il faut revoir le patient en renforçant et/ou modifiant le traitement pour obtenir cet état de rémission. Si l'approche médicamenteuse a été une révolution dans la prise en charge des patients, nos façons d'agir par le diagnostic précoce et ce suivi de proximité sont aussi des innovations. Cette stratégie de suivi systématique a été évaluée et il apparaît que des patients contrôlés tous les mois, ou toutes les 6 semaines maximum, au bout d'une année, vont bien. C'est donc la stratégie de diagnostic précoce et d'optimisation du traitement qui est payante ! »

Obésité inflammatoire
ou l'adipocyte en souffrance

Olivier Ziegler - o.ziegler@chru-nancy.fr

L'obésité est aujourd'hui reconnue comme une maladie chronique évolutive qui peut conduire à une véritable pathologie du tissu adipeux. Toutefois, ce n'est pas une dysfonction du tissu adipeux lui-même, qui conduit aux complications les plus dangereuses directement. Dans ce processus, l'inflammation joue un rôle capital, au niveau des tissus adipeux d'abord, à distance ensuite, car elle gagne d'autres tissus. L'obésité devient alors une maladie systémique, porte d'entrée des principales maladies dégénératives liées au vieillissement. « Un excès de masse grasse dangereux pour la santé » cette définition de l'obésité ne suffit plus et les chercheurs essaient de comprendre ce qui fait qu'elle est une pathologie métabolique à part entière, associée au diabète, aux dyslipidémies (concentrations trop élevées d'un ou plusieurs lipides dans le sang : cholestérol et triglycérides), à l'hypertension artérielle et finalement aux maladies cardiovasculaires. Pourquoi l'adipocyte devient-il malade de l'excès de lipides qu'il contient ? Olivier Ziegler du service Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHRU de Nancy répond.

« Quand l'apport de lipides est excessif, l'adipocyte grossit. Le dépassement d'un certain volume est à l'origine d'un stress cellulaire, pouvant conduire à l'apoptose (mort cellulaire). La dysfonction du tissu adipeux évolue en plusieurs étapes : hypertrophie, sécrétion d'adipokines pro-inflammatoires, infiltration par des macrophages chargés d'éliminer les cellules endommagées, puis remodelage fibro-inflammatoire irréversible, hypoxie (manque d'oxygène). Ce tissu, devenu inflammatoire, perd sa flexibilité métabolique : il a du mal à stocker d'autres lipides alors que la lipolyse augmente (libération de lipides). Une partie du flux d'acides gras va aller se déposer dans d'autres organes et créer des « dépôts ectopiques de lipides » dans le foie, le cœur, les muscles squelettiques ou le pancréas. Ces mécanismes permettent d'expliquer le développement de la cardiomyopathie lipotoxique et de la stéato-hépatite métabolique qui conduit à la fibrose. Ce phénomène de lipotoxicité est mis en cause dans l'altération des cellules bêta du pancréas, responsable du diabète de type 2.

Chaque individu pourrait avoir une certaine capacité de stockage de lipides qui lui est propre, dépendante de son nombre d'adipocytes et de son capital de cellules précurseur. La durée de vie d'un adipocyte étant de 10 ans, l'adipogenèse (fabrication des nouveaux adipocytes) permet de les renouveler régulièrement, mais aussi d'augmenter leur nombre si nécessaire. Elle est contrôlée par de multiples facteurs endogènes (génétiques ou épigénétiques) et exogènes (alimentation, polluants, perturbateurs endocriniens, virus), mais également par le microenvironnement, l'inflammation et la fibrose ayant un effet inhibiteur.

« Chaque individu pourrait avoir une certaine capacité de stockage de lipides qui lui est propre »

Vers quoi s'orientent les recherches ?

Nous travaillons actuellement sur le concept de seuil personnel de masse grasse, qu'il ne faudrait pas dépasser pour rester en bonne santé métabolique. Au CHRU, nous développons, avec Jean-Pierre Bronowicki, des parcours d'éducation thérapeutique destinés à remettre les personnes en dessous de ce seuil critique. C'est un immense enjeu de médecine personnalisée pour la rémission de la stéato-hépatite métabolique ou du diabète de type 2.

Certains médicaments du diabète sont capables de stimuler l'adipogenèse et d'améliorer la dysfonction du tissu adipeux, au prix, hélas, d'une expansion de la masse grasse. Il y a eu beaucoup de travaux sur les adipocytes bruns, capables de brûler des lipides pour produire de la chaleur. Ce tissu adipeux brun, présent chez le nourrisson, disparaît le plus souvent à l'âge adulte. Les chercheurs travaillent sur la transformation des adipocytes blancs en adipocytes bruns ou sur le développement d'adipocytes bruns à partir de cellules pluripotentes, voire à partir de cellules musculaires. L'idée est d'oxyder quotidiennement davantage de lipides, ce qui pourrait limiter l'hypertrophie des adipocytes et donc, la dysfonction du tissu adipeux. D'autres travaux ont montré l'intérêt, par exemple, du resvératrol, polyphénol contenu dans certains fruits (raisin) qui a des effets antioxydants et anti-inflammatoires capables de diminuer l'inflammation du tissu adipeux. »

MICI, NASH, Obésité amarrés à ARRIMAGE

Un an après son lancement, la FHU (Fédération Hospitalo-Universitaire) ARRIMAGE, a rassemblé à Nancy ses chercheurs pour faire le point des travaux engagés. Près de 300 experts (CHRU, INSERM et CNRS) à Nancy, Lille et Strasbourg, constituent ce réseau qui veut éclairer la compréhension des liens entre nutrition, métabolisme, prédisposition génétique et épigénétique (étude des influences environnementales modifiant l'expression du code génétique et des mécanismes en cause). Objectif : mieux traiter les maladies inflammatoires de la sphère viscérale digestive et leurs effets collatéraux, dont les manifestations ostéo-articulaires. Bilan scientifique satisfaisant pour son coordonnateur, Jean-Louis Guéant, chef du laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire du CHRU de Nancy.

Jean-Louis Guéant - jl.gueant@chru-nancy.fr

« Le premier volet de nos travaux porte sur l'étude de la dysbiose, un déséquilibre du microbiote intestinal, l'ensemble des gènes qui colonisent normalement l'intestin. Nous savons qu'il y a un lien entre microbiote et inflammation chronique. Nous nous appuyons sur une forte interaction entre les services de Rhumatologie et d'Hépato-Gastro-Entérologie dans le cadre du projet TARGET. C'est une recherche expérimentale et clinique pour essayer de trouver pourquoi un tiers des patients atteints de MICI développe une arthrite.

Le deuxième volet, c'est la mise en place de la cohorte de chirurgie bariatrique (opération de l'estomac pour réduire l'obésité), ALDEPI qui est en phase de recrutement. Dans le cadre de l'appel d'offre régional A.G.I.R (vieillissement pathologique des organes et des tissus), nous travaillons sur les interactions entre l'épigénome (ensemble des modifications épigénétiques d'une cellule) et le métabolisme (ensemble des réactions chimiques au sein d'un être vivant pour son maintien en vie, sa reproduction, son développement et ses réponses aux stimuli de son environnement). Nous cherchons des biomarqueurs pour mieux catégoriser les patients entre ceux qui nécessitent une opération bariatrique, qui est une intervention très invalidante, et ceux qui n'en ont pas besoin. Dans ce cadre, nous nous sommes mis en réseau avec une cohorte de Nice pour répliquer ces biomarqueurs afin de s'assurer de leur présence sur un autre panel de personnes. Nous étudions aussi le suivi de ces patients. Financièrement ce sont des travaux ambitieux et nous sommes partenaires avec d'autres sites universitaires et d'autres CHU. Nous commençons à travailler sur un projet collaboratif avec Strasbourg et Reims, de façon à reproduire la cohorte ALDEPI, pour étudier ailleurs des résultats mis en évidence à Nancy. C'est un enjeu majeur parce que l'obésité est une priorité de santé publique dans le Grand Est où elle est en forte augmentation chez les adolescents des deux sexes, notamment en Alsace.

Troisième volet, le « Fœtal Programming » et son suivi. C'est un concept émergent qui relie les conditions environnementales pendant le développement embryonnaire et fœtal avec le risque d'apparition de maladies plus tard dans la vie. Nous travaillons sur des modèles expérimentaux et des preuves de concept qui montrent que les carences pendant la grossesse et une surnutrition à l'adolescence ont des effets multiplicateurs. Nous nous appuyons sur la cohorte EDEN crée en 2003 par la Maternité régionale de Nancy et le CHU de Poitiers.

Enfin, une autre partie de nos travaux concerne les pathologies liées à l'obésité dont la NASH et les cardiomyopathies, que nous étudions avec l'Unité Inserm de Patrick Lacolley dans le cadre d'un travail expérimental sur des animaux transgéniques.

Le FHU a eu globalement un effet multiplicateur, en particulier sur le développement des outils bio informatiques pour l'analyse du génome. Nous avons mis en place des outils de séquençage massif et nous sommes aujourd'hui sollicités sur des programmes européens.

« L'obésité est une priorité de santé publique dans le Grand Est »

Le FHU est focalisé sur un trépied : MICI, NASH et obésité. Dans la plupart des CHU, les FHU sont financés de façon récurrente mais pas à Nancy. Une cellule administrative pour le bon fonctionnement de ARRIMAGE serait déjà un plus ! »

Titre : Stéatohépatite non alcoolique | Date de réalisation : 1996 | Date de prise de vue : 19960101 | Mention obligatoire : Inserm/Hadchouel, Michelle

L'inflammation dans la peau

Le psoriasis et la Dermatite Atopique (eczéma constitutionnel) comptent parmi les maladies inflammatoires chroniques en dermatologie. Elles présentent un peu le même spectre que la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique, côté rhumatologie, que les MICI et la maladie de Crohn, côté gastroentérologie. Aujourd'hui, nombre d'études inclues des chercheurs des trois spécialités. De fait, les patients atteints de ces pathologies dermatologiques ont profité, ces dernières années, de l'essor des bio médicaments qui bloquent les mécanismes de l'inflammation sans pour autant garantir une guérison définitive. Pourtant une inconnue demeure : l'origine de ces maladies. Il est admis que leurs causes relèvent à la fois de prédispositions génétiques, de facteurs environnementaux et semblent favorisées par des facteurs déclenchant comme le stress, une infection ou l'alcool. Confirmation avec Jean-Luc Schmutz, chef du service dermatologie et allergologie du CHRU de Nancy.

Jean-Luc Schmutz - jl.schmutz@chru-nancy.fr

« Le psoriasis se manifeste par des plaques rouges présentant des squames, résultant d'un renouvellement de l'épiderme trop rapide à cause d'une surproduction de kératinocytes, les cellules productrices de kératine qui composent majoritairement l'épiderme. Elle concerne environ 3% de la population française et si, dans 80 % des cas, c'est une maladie bénigne, elle prend aussi des formes beaucoup plus sévères et invalidantes pour les patients (environ 20% des cas).

De nombreuses molécules existent aujourd'hui qui permettent désormais de dire aux patients qu'une solution existe. Ces bio médicaments, qui s'administrent par injections sous-cutanées et souvent par stylo auto injectable, bloquent le processus de l'inflammation grâce à des molécules appelées anticytokines et plus particulièrement des anti-interleukines. Dans la réponse immunitaire, elles permettent la communication entre les cellules immunes et l'orientation de la réponse en fonction de la nature du signal détecté. Certaines vont agir au niveau du TNF Alpha de l'IL17 et/ou de l'IL23. Récemment, et pour certains psoriasis, les molécules concernent les interleukines, des protéines naturelles produites par le système immunitaire qui servent de messagers entre ses propres cellules et les globules blancs. Deux bio médicaments anti interleukine IL17 sont sortis en 2016 et d'autres sont à l'étude aujourd'hui qui concerne l'IL 23. Des registres existent dans le monde dont un en France baptisé PSOBIOTEQ. La cohorte est intégrée à un projet européen baptisé PSONET qui vise le suivi à long terme de l'efficacité et la sécurité d'emploi des traitements systémiques du psoriasis. Ceci étant, il ne s'agit pas de poudre de perlimpinpin ! L'usage de ces bio médicaments met l'inflammation au repos et fragilise les patients. Nous sommes donc très vigilants sur la mise à jour des vaccinations, sur toute suspicion d'infection et, en particulier, sur les règles d'hygiène à respecter.

La Dermatite Atopique est une inflammation de la peau d'ordre allergique probablement, mais ce n'est pas le même processus inflammatoire que pour le psoriasis. C'est une pathologie multifactorielle qui démarre dans sa forme classique chez l'enfant et dans 10 à 15% des cas, qui se confirme à l'âge adulte. Toutes les études épidémiologiques menées, en particulier en Europe, indiquent une augmentation rapide de prévalence des maladies rattachées à l'atopie. L'hypothèse la plus souvent avancée concerne l'urbanisation des populations et le style de vie dit occidental. La vie dans un milieu stérile favorise, en effet, les allergies. En clair, nous sommes trop protégés ! Les études l'ont démontré : plus le système immunitaire est stimulé pour se battre contre des bactéries, moins il s'attaque à ses propres cellules. Comme nous faisons moins de maladies infectieuses, nous stimulons moins notre système anti-infectieux mais plus notre système anti-allergènes. Nous devenons donc de plus en plus allergiques et nous transmettons génétiquement cette sensibilité accrue !

Là aussi, nous comptons beaucoup sur des molécules innovantes comme le dupilumab, anti-IL4 et IL13. Fin mars 2017 la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé une solution injectable. C'est le premier et le seul médicament biologique approuvé dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte. La commercialisation devrait suivre et c'est une bonne nouvelle, car la prévalence en hausse de ces pathologies laisse présager un problème émergent de santé publique. »

Date de prise de vue : 1996010 | Mentions obligatoires : Inserm/Fischer, Alain | Taxe : 1 2000

Les biomédicaments, vers l'émergence des « nano-objets »

La pharmacologie est la science des médicaments, de leur conception, à leurs effets thérapeutiques, en passant par leur mise en forme et leur devenir dans l'organisme. La spécialité vit une révolution dans le monde de l'inflammation : les biomédicaments, issus de l'ingénierie génétique et cellulaire, agissent de façon très précise sur une cible pharmacologique. Les progrès biotechnologiques pilotent l'évolution de ces médicaments vers la conception de « nano-objets » (molécules dérivées d'un seul domaine de reconnaissance antigénique des anticorps). Mais ces biomédicaments ont leurs propres limites : ils ont mis en lumière l'équilibre fragile qui existe entre le contrôle de l'inflammation et celui du système immunitaire, et ils ont aussi montré que le ciblage d'un médiateur, pourtant commun au processus inflammatoire chronique, procure des bénéfices thérapeutiques très variables d'une pathologie à l'autre. Explications avec Jean-Yves Jouzeau, professeur de pharmacologie médicale à Nancy et co-responsable de l'équipe « Inflammation, Dérégulation Phénotypique et Remodelage Articulaire Pathologique » au sein de l'unité mixte de recherche IMoPA (UMR 7365 CNRS/UL).

Jean-Yves Jouzeau - jean-yves.jouzeau@univ-lorraine.fr

« Depuis 20 ans, les études de cohortes ont permis d'identifier des gènes de susceptibilité et des polymorphismes (variants génétiques) associés aux maladies inflammatoires chroniques. Paradoxalement, la contribution génétique semble de moins en moins prépondérante dans leur physiopathologie, au fur et à mesure que l'on apporte des preuves d'un rôle croissant des facteurs environnementaux (tabac, microbiote intestinal notamment). Ces notions apparemment antinomiques deviennent cohérentes si l'on considère les mécanismes physiopathologiques qui lient la réponse immunitaire à la réaction inflammatoire, et tout particulièrement les mécanismes de protection de l'hôte vis-à-vis des bactéries. On perçoit ici toute la complexité du traitement de l'inflammation chronique : contrôler l'intensité de la réponse inflammatoire (qui est un mécanisme de défense de l'organisme) sans déprimer trop fortement la réponse immunitaire, au risque d'augmenter le risque infectieux, voire tumoral.

Quels traitements pour contrôler une réponse inflammatoire excessive ?

Nous sommes confrontés à 2 cas de figure très différents. Un effet symptomatique est obtenu avec des médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui diminuent les médiateurs terminaux (prostaglandines) de la réaction inflammatoire. Un effet au long cours nécessitera des médicaments immunosuppresseurs et/ou des biomédicaments qui ciblent des médiateurs précoces ou amplificateurs de la réaction inflammatoire, souvent partagés avec la réponse immunitaire.

Tous les problèmes sont-ils résolus avec les biomédicaments ?

Non, car ils sont généralement inadaptés au traitement d'une inflammation aiguë. Par ailleurs, il persiste quelques patients souffrant d'inflammation chronique qui, d'emblée, ne répondent pas au traitement (non-répondeurs) ou chez lesquels l'efficacité thérapeutique disparaît avec le temps (échappement).
À Nancy, spécialistes de l'inflammation articulaire et digestive travaillent ensemble. Nous nous intéressons notamment au tiers des patients souffrant de MICI qui développent secondairement des manifestations extra-articulaires rhumatologiques (spondylarthrite). Quels sont les déterminants qui les distinguent des autres patients MICI ? Quel est le rôle joué par le microbiote intestinal (germes normalement présents dans l'intestin) ? L'approche translationnelle* développée s'appuie sur des modèles animaux et sur un essai clinique, FLORACROHN**, pour lequel des patients sont en cours d'inclusion. C'est un écheveau difficile à détricoter, mais une chose est certaine : le microbiote et l'environnement sont impliqués, puisqu'il est possible de prévenir une polyarthrite expérimentale en plaçant les animaux dans un environnement stérile.
Arriverons-nous un jour à soigner un rhumatisme en agissant sur le microbiote ? Pourquoi pas, si nous parvenons à démontrer que la présence d'une, voire de plusieurs espèces bactériennes, chez les patients atteints d'une MICI est associée au développement d'une spondylarthrite. Cela voudrait dire que nous pourrions prévenir la seconde en soignant la première… »

* entre IMoPA et l'UMR_S 954 NGERE (programme GEENAGE de l'I-SITE «Lorraine Université d'Excellence»)
** étendu à Reims et Strasbourg dans le cadre du programme de recherche TARGET Grand-Est.

Sepsis : le choc !

Le choc septique est une urgence médicale. La pathologie est en augmentation constante et provoque le décès de 40% à 50% des patients accueillis en réanimation dans le monde. C'est une réponse inflammatoire suraiguë à une agression microbienne contre laquelle aucun traitement spécifique n'existe. Pour l'instant, la réponse médicale consiste principalement à contrôler les foyers infectieux pour essayer de limiter, ou de contenir, cette réaction inflammatoire excessive. À Nancy pourtant, une équipe de recherche avance à grands pas sur la longue route (déjà près de dix ans de travaux) de la mise au point d'un médicament innovant, le Motrem. En septembre 2016, la phase I de l'étude clinique de la molécule a été close avec succès et, dans les prochains mois, la phase II devrait être lancée, après obtention de l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé. Parmi ces chercheurs, Sébastien Gibot, médecin réanimateur à Nancy. Il a créé en 2008, avec Marc Derive et Jean-Jacques Garaud, une start-up baptisée INOTREM qui a reçu depuis les soutiens financiers de la région Lorraine au titre du FEDER et de l'Agence Nationale de la Recherche. Récemment Jérémie Lemarié, réanimateur au CHRU a rejoint l'équipe. Rencontre.

S. Gibot : « Le choc septique est le prototype de l'inflammation suraigüe. C'est une réponse inflammatoire à une agression microbienne. En réanimation, nous sommes confrontés à l'absence de traitement spécifique. Nous prenons en charge tel ou tel désordre ou telle ou telle conséquence organique lié à cette réponse inflammatoire. Par exemple, en cas de défaillance respiratoire ou rénale, nous allons placer le patient sous assistance respiratoire ou dialyse, etc… Des antibiotiques sont, bien évidemment, administrés aux patients pour essayer de contrôler le foyer infectieux, mais, force est de constater, qu'actuellement, aucune thérapeutique, visant à limiter ou à contenir cette réponse inflammatoire excessive, n'existe.

Où en est la recherche ?

J. Lemarié : Cela fait des décennies que la recherche est en quête de médicaments spécifiques. Durant ces trente dernières années, au moins une cinquantaine a été testée au cours du choc septique mais aucun n'a fonctionné. C'est probablement à cause, au moins en partie, d'une compréhension insuffisante des mécanismes de la réponse inflammatoire.

« Si nous étions capables de trouver un modulateur de la réponse inflammatoire au cours du choc septique, ce pourrait être efficace également pour d'autres pathologies. »

S. Gibot : Pourtant, ce qui est très intéressant, c'est que ces mécanismes sont finalement communs aux inflammations, quel qu'en soit le déclencheur. Même si, dans le cas du choc septique, ce déclencheur est une bactérie ou un autre microbe, la réponse inflammatoire va être du même type que celle qui va se déclencher pour une pancréatite aigüe (inflammation rapide du pancréas due aux calculs ou à l'alcool), ou pour une brûlure étendue ou à la phase plus tardive d'un choc hémorragique ou d'un polytraumatisme… Dans tous ces cas, les personnes peuvent développer des défaillances multiviscérales dont les mécanismes inflammatoires sont finalement identiques. Donc, si nous étions capables de trouver un modulateur de la réponse inflammatoire au cours du choc septique, ce pourrait être efficace également pour d'autres pathologies.

Ce qui est en question, c'est bien l'intensité de l'inflammation ?

J. Lemarié : Nous admettons tous qu'il faut de l'inflammation en cas d'infection, mais pas trop, ni trop longtemps. Dans le processus d'inflammation, les cellules immunitaires vont activer tout un répertoire de gènes dont elles vont modifier l'expression et produire une grande quantité de protéines. Mais, il faut qu'à un moment, elles se remettent à être des cellules normales, sinon, soit elles font trop d'inflammation et cela provoque des dégâts sur les tissus, soit elles ne font plus du tout d'inflammation, avec le risque de développer une surinfection et de mourir d'infections nosocomiales. Moduler : c'est ce que développe Sébastien depuis 15 ans. Trouver la possibilité de moduler la réponse inflammatoire par une molécule capable de ne pas l'inhiber complètement mais qui éviterait qu'elle soit d'une ampleur et d'une durée inadaptées.

S. Gibot : C'est pour cela que nous développons des candidats médicaments. Nous les testons dans tout un tas de pathologies, dont le choc septique. Pour cela, nous travaillons avec des modèles in vitro et animaux, avec différents modèles expérimentaux d'inflammation suraigüe chez la souris, le rat, le singe, le porc, … Après une dizaine d'années de travail, nous avons mis au point le Motrem, candidat médicament le plus avancé pour lequel nous sommes en train de franchir toutes les étapes vers la clinique. Cette molécule agit en quelque sorte comme la boîte d'embrayage d'une automobile lancée à grande vitesse. Elle a la propriété de contenir, de limiter, mais sans l'annuler, la réponse inflammatoire.

Date de prise de vue : 20120106 | Mentions obligatoires : Inserm/Noël. Danièle | Titre : Cellules souches mésenchymateuses en culture

Jérémie Lemarié
j.lemarie@chru-nancy.fr

Sébastien Gibot
s.gibot@chru-nancy.fr

Dans le processus d'inflammation, les cellules immunitaires vont activer tout un répertoire de gènes dont elles vont modifier l'expression et produire une grande quantité de protéines. Mais, il faut qu'à un moment, elles se remettent à être des cellules normales

Notre start-up, INOTREM, travaille avec des centres investigateurs en France, en Belgique, en Espagne et aux Pays-Bas. Expérimentalement, ce candidat médicament agit également dans des pathologies inflammatoires plus chroniques mais, pour l'instant, nous n'avons pas de formulation orale du produit. Seule la voie intraveineuse est actuellement disponible.

Y a-t-il d'autres recherches ?

J. Lemarié : il y a une autre piste de recherche à laquelle nous collaborons, pour moduler ces inflammations, qui s'appuie sur les Cellules Souches Mésenchymateuses (CSM). Elles sont présentes dans divers tissus de l'organisme adulte, comme la moelle osseuse ou le tissu adipeux, mais aussi dans le tissu de cordon ombilical. C'est une cellule « très immature » qui est capable de réparer, voire de fabriquer différents organes.

S. Gibot : Nous espérons utiliser les cellules pour limiter l'inflammation parce qu'un effet immuno modulateur a déjà été retrouvé dans différents modèles expérimentaux, en particulier au niveau du poumon, en favorisant la réparation harmonieuse des tissus endommagés. Jusqu'à maintenant, la plupart des expérimentations utilisent des CSM provenant de dons de moelle osseuse. Elles sont ensuite mises en culture où elles poussent bien, mais pas en quantité suffisante pour une utilisation à grande échelle du jour au lendemain.

Nous sommes donc en train de tester une source alternative de CSM, issues d'un tissu particulier du cordon ombilical, appelé la gelée de Warthon. Cette source est plus abondante et donc susceptible de proliférer en culture de façon plus important pour vraiment constituer des banques exploitables. Un projet porté par l'UTCT (Unité de Thérapie Cellulaire et banque de Tissus) de Nancy, est un peu en standby pour l'instant, car de nouvelles normes imposent un label pharmaceutique aux établissements qui souhaitent faire ce type de cultures. L'idée serait donc d'avoir à Nancy un centre permettant de travailler autour des cellules modifiées et référent pour le Grand Est : le CHRU y est favorable ainsi que la région... »

B & C

2 virus, 2 hépatites, 1 foie

Dans les essais cliniques internationaux pour la recherche en hépatologie en particulier, la France est reconnue pour sa capacité à inclure beaucoup de patients, 10 et 20% des files actives, avec des critères de très bonne qualité. Pas vraiment surprenant puisque des plans nationaux de santé publique sur les hépatites virales ont été mis en place pour le dépistage et le traitement en grand nombre avec l'appui de réseaux de soins bien structurés et organisés. Ainsi, le pays dispose de files actives conséquentes permettant aux patients de participer à de nombreux protocoles et de bénéficier des progrès générés par la recherche. À l'image de ceux du service d'hépatologie du CHRU de Nancy, dirigé par Jean-Pierre Bronowicki, engagé à leur côté, depuis la fin des années 90, dans la lutte contre les virus B et C. Détails.

« Les deux virus sont totalement différents. D'un côté, le virus C, virus ARN, qui ne s'intègre pas dans le génome. Donc, en l'éliminant des cellules qui le portent, nous gagnons la bataille. Le patient peut se réinfecter, certes, mais il n'y a pas de récidive tardive. Les patients ont participé à tous les essais cliniques depuis 1991, de l'Interféron simple, à l'Interféron retard, puis à la Ribavirine. Ces dernières années, des molécules agissant directement sur la multiplication du virus ont été développées. En en combinant plusieurs, les patients disposent désormais de traitements courts (8 à 24 semaines maximum), en un seul comprimé, pratiquement sans aucun effets secondaires et avec des taux de guérison proches des 100%. S'y ajoute un bénéfice au niveau hépatique car l'inflammation diminuée protège des complications liées aux maladies du foie comme la fibrose, la cirrhose et le cancer. Si l'on regarde les progrès accomplis entre 1991 et 2013, nous sommes passés de 5% à 95% de guérison. On peut considérer que l'hépatite C peut être guérie si le virus est non détectable dans le sang 3 mois après l'arrêt d'un traitement. Quand j'ai fait ma thèse de science, il y a quelques années, je travaillais sur des modèles de réplication in vitro du virus de l'hépatite C avec les premiers traitements. Désormais, en dehors des questions de prix, nous pouvons guérir tout le monde. Une grande partie des patients du service a été incluse dans ces protocoles et a bénéficié des progrès réalisés. Il y a eu une accélération extraordinaire qui est à la fois motivante et hallucinante parce que je ne pense pas qu'il y ait un autre exemple de ce type !

De l'autre côté, le virus de l'hépatite B. Un virus à ADN qui se comporte comme un rétrovirus et qui peut s'intégrer dans le génome. La problématique c'est qu'il reste dans les hépatocytes infectés (cellules majoritaires dans le foie) sous une forme super enroulée. Jusqu'à présent, les traitements permettent de contrôler la multiplication virale, mais pas d'éliminer cette forme super enroulée du virus. Donc, nous n'avons aucune stratégie de guérison et tous les laboratoires publics ou privés orientent leurs études vers cet objectif. Nous participons à ces recherches de stratégies thérapeutiques qui concernent 2 milliards de personnes dans le monde, dont 350 millions ont une hépatite chronique, ils sont 300 000 en France. Deux traitements actifs sont prescrits actuellement : le Ténofovir et l'Entecavir. Ces molécules sont très efficaces sur la réplication virale : elles mettent le foie au repos et évite la progression de la maladie. Le patient est en rémission.

En tant que secrétaire général de l'AFEF (Association Française d'Etudes pour le Foie), j'ai contribué à organiser en 2011 les premières cohortes des hépatites virales B et C, dont la cohorte ANRS CO 20 CUPIC. Les résultats obtenus à partir de ces cohortes ont été publiés dans les meilleures revues d'hépatologie et nous avons soumis un projet dans le cadre du Très Grand Emprunt pour les grandes cohortes qui a débouché sur la cohorte prospective HEPATHER. Son objectif : inclure 25000 patients atteints d'hépatite B et C pendant 8 ans pour voir l'action des traitements antiviraux (survie, mortalité liée au foie, mortalité extra hépatique). Actuellement, la cohorte génère des données qui permettent de répondre rapidement à des questions concrètes cliniques et d'éviter les erreurs. Ainsi, nous avons démontré en interrogeant la base de données que les nouveaux traitements antiviraux contre l'hépatite C n'entrainaient pas, chez les patients notamment cirrhotiques, des risques accrus de cancer du foie. »

Jean-Pierre Bronowicki - jp.bronowicki@chru-nancy.fr

Date de prise de vue : 2008 | Mentions obligatoires : Inserm/Petit, Marie-Anne | Titre : Cellule HepaRG infectées in vitro par des particules HCV dérivées du sérum

Dans la famille microbes, Nancy demande le VHE

Les bactéries, les champignons, les parasites et les virus composent la famille des agents pathogènes étudiés en microbiologie. La virologie est une science plutôt « jeune » née avec les microscopes électroniques qui ont permis de visualiser les virus. Ces particules minimalistes mais très efficaces comportent un génome associé à quelques protéines. Aujourd'hui, la spécialité s'appuie sur des outils moléculaires, comme les séquenceurs ultrasensibles, qui permettent de les caractériser de façon approfondie. Un univers de connaissances s'est ouvert aux chercheurs très intéressés par l'identification et le fonctionnement des virus et par leurs modes de transmission. Rencontre avec Evelyne Schvoerer, responsable du département de microbiologie et du service de virologie au CHRU de Nancy.

Evelyne Schvoerer - e.schvoerer@chru-nancy.fr

« Le gène du virus est associé à une coque protéique, elle-même parfois entourée d'une enveloppe de lipides qui influe sur son comportement biologique. Après amplification du génome viral, nous le séquençons pour le caractériser : quel est-il, quelles sont ses propriétés ? Quelles zones de son génome sont intéressantes pour inventer de nouveaux médicaments ? Une fois installé dans la cellule, le virus déploie un cycle de multiplication : il enlève son enveloppe et détourne à son profit tout ce qui fait vivre les cellules. Il s'en sert pour fabriquer son propre génome, pour le multiplier de façon souvent exponentielle et pour fabriquer ses protéines. C'est l'infection. S'ils ont été sélectionnés dans l'évolution, c'est parce que les virus ont une « productivité » remarquable : disposant d'une toute petite information de départ, ils colonisent les cellules, puis l'individu et enfin, se propagent dans les populations humaines et animales. L'infection virale met en scène deux partenaires : le virus, plus ou moins dangereux, et le système immunitaire, plus ou moins apte à se défendre selon les individus. Certaines personnes sont capables de recruter des cellules productrices d'anticorps (Lymphocytes B) et des cellules (Lymphocytes T) de l'immunité qui attaquent les cellules infectées, alors que d'autres ont un système immunitaire moins efficace face aux virus.

L'OMS vient de montrer, chiffres à l'appui, une augmentation du nombre des décès qui leur sont liés…

La recherche s'intéresse beaucoup à la variabilité des virus et à son incidence sur des maladies ou sur la résistance aux traitements. À Nancy, nous sommes engagés dans l'étude du virus de l'hépatite E (VHE), anciennement associé aux défauts d'hygiène des pays à très bas niveau sanitaire (Asie, Inde). L'infection par le VHE semblait avoir un assez bon pronostic, sauf chez les femmes enceintes : 20 à 25 % d'entre elles en mouraient. Puis des tests ont montré que le virus circulait également dans les pays occidentaux. Une étude menée par le Centre National de Référence de Toulouse a mis en évidence sa responsabilité dans des cas d'hépatites graves chez les personnes immunodéprimées (nombreuses dans les hôpitaux). Si les moyens humains et financiers suivent, les chercheurs espèrent pouvoir mettre au point des traitements comme pour l'hépatite C, car l'hépatite E est considérée comme une maladie virale émergente maîtrisable, alors que l'incertitude demeure pour les virus Ebola ou Zika et les Coronavirus.

Comment se propage le VHE ?

Avec le Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour l'Environnement UMR 7564 du CNRS qui s'intéresse à la virologie de l'environnement et aux modes de contamination virale (eaux usées, animaux, biofilms,…) nous voulons comprendre comment ce virus peut être si pathogène et comment il est transmis. Nous pensons qu'il circule chez certains animaux et se transmet à l'homme par la viande mal cuite (observations avec le porc et le gibier) mais des inconnues persistent. Initié en 2016, ce Projet Exploratoire Premier Soutien Mirabelle (PEPS Mirabelle) explore des savoirs encore trop méconnus : tout déplacement, toute baignade nous exposent à la contamination par des microbes. C'est le côté obscur de la pollution ! À celle générée par les produits chimiques s'ajoute la « pollution microbiologique de l'environnement ». Une course est engagée à laquelle nous participons avec le soutien des institutions et du secteur privé pour trouver des solutions concrètes indispensables. »

Date de prise de vue : 2008 | Mentions obligatoires : Inserm/Abdo, Hind/Lardeux Bernard/U913/IMAD | Titre : Interactions entre neurones et cellules gliales

VIH :
la prolifération virale contrôlée, les nouvelles contaminations pas encore !

700 patients suivis au CHRU, plus de 30 nouveaux dépistés en Lorraine par an dont plus de la moitié après transmission homosexuelle : Nancy est le centre lorrain référent pour la prise en charge des patients atteints du VIH. La trithérapie est un traitement antirétroviral, composé de trois molécules prises généralement en une seule gélule quotidienne. Elle est efficace, bien tolérée et, après contrôle virologique, dans 90% des cas, rend la charge virale indétectable. Est-ce la fin de la contagion ? Sans doute, mais à condition de suivre scrupuleusement le traitement à vie car l'infection ne se guérit pas et les nouvelles contaminations sont toujours d'actualité. La recherche voudrait éradiquer le virus en neutralisant son génome jusque dans les cellules réservoirs où il se met « en sommeil » et en poursuivant les travaux sur la mise au point d'un vaccin. Eclairage avec Thierry May, chef du service des Maladies Infectieuses et Tropicales.

Thierry May - t.may@chru-nancy.fr

« Il nous faut dépister le virus le plus largement possible. En France, il s'agit d'atteindre les 15 à 20 000 personnes qui ignorent leur séropositivité afin de les prendre en charge le plus vite possible. C'est le principe du TasP, le « Traitement comme Prévention », qui consiste à traiter une personne contaminée avec des antirétroviraux pour réduire le risque de transmission à un partenaire qui ne l'est pas. Le VIH, quand il pénètre dans un organisme, s'attaque de manière préférentielle aux cellules sentinelles, les lymphocytes CD4 (globules blancs) qui sont les fers de lance du système immunitaire. Progressivement, il les rend inopérants et réduit leur nombre, d'où une altération progressive des capacités de défense de la personne contre d'autres infections. Une altération des défenses de deux tiers correspond au risque de survenue du stade Sida. C'est moins souvent le cas à l'heure actuelle avec un diagnostic plus précoce qui permet de contrôler la prolifération du virus.

Quels sont les axes de recherche aujourd'hui ?

Principal objectif : l'amélioration de l'efficacité et de la tolérance aux antirétroviraux. Il y a aujourd'hui 36 millions de personnes séropositives sur la planète et les cliniciens s'investissent dans des travaux sur l'allègement de la trithérapie. Les essais actuels portent sur la réduction du nombre de molécules (passer de 3 à 2, voire même à 1). Ainsi, à Nancy, des patients qui ont une charge virale sous contrôle depuis 6 mois, testent une monothérapie, étude portée par les hôpitaux d'Orléans et de Tours. S'il est possible de faire aussi bien avec une molécule qu'avec trois, cela augmentera la tolérance et baissera le coût des traitements.

Y a-t-il des études sur la périodicité du traitement ?

Les patients suivis à Nancy vont participer à QUATUOR, essai randomisé multicentrique, qui devra confirmer l'efficacité de la trithérapie prise seulement 4 jours par semaine au lieu de 7 jours sur 7. L'étude est placée sous l'égide de l'Agence Nationale de la Recherche sur le Sida et les hépatites (ANRS) dont les objectifs sont de réduire les effets secondaires, les coûts des traitements et d'améliorer l'acceptabilité et l'adhésion au traitement.

Nous contribuons également à des études sur les patients « HIV Controllers » par l'envoi d'échantillons de sérum. Ce sont des porteurs du virus qui contrôlent spontanément leur VIH, sans traitement. Les chercheurs essaient de comprendre les mécanismes physiopathologiques de cette situation rare. Est-ce que cela veut dire que l'expression des lymphocytes T est différente ? Si oui, cela pourrait signifier un système génétique particulier et déboucher sur des applications thérapeutiques.

Mais, pour l'instant, la maladie reste non guérie ?

Exact. La maladie disparaitra avec l'éradication du virus. Pour cela, il faudrait qu'à la fin du traitement le VIH ne se réactive pas. Nous sommes capables de bloquer sa réplication, mais pas de le détruire. Il est très complexe et très variable, avec une capacité de s'adapter aux populations et aux malades. Ce qui manque, c'est un vaccin efficace alors que les recherches ont commencé il y a 30 ans. Des travaux sont en cours pour produire des anticorps afin de neutraliser le VIH en cas de contact avec un sujet porteur. Aujourd'hui, il y a des pistes avec des protéines boostées. Mais, rien n'est fait et la prudence reste de rigueur pour tous au quotidien : se protéger pour éviter la contamination. »

Date de prise de vue : 19890101 | Mentions obligatoires : Inserm/Topin, Gérard | Titre : Virus HIV-2.

Homme / bactéries : la cohabitation à risques

Les Infections Nosocomiales (IN), le plus souvent dues à des bactéries, sont contractées en milieux de soins. Des campagnes publiques régulières insistent sur les mesures d'hygiène nécessaires pour les prévenir, sans pour autant que leur disparition puisse être envisagée. D'autant, qu'avec les années, certaines bactéries ont ajouté une nouvelle arme à leur arsenal létal : leur capacité à résister aux antibiotiques. Les BMR (Bactéries Multi Résistantes) infectent près de 2 millions de personnes par an dans le monde, dont 160 000 dans l'hexagone responsables de près de 13 000 décès. Les Français sont désignés comme les « mauvais élèves européens », à cause de leur consommation sans cesse croissante d'antibiotiques (30% de plus que la moyenne européenne). Explications avec Christian Rabaud du service des Maladies infectieuses et tropicales du CHRU de Nancy et membre de la Commission Sécurité des Patients au Haut Conseil de la Santé Publique.

Christian Rabaud - c.rabaud@chru-nancy.fr

« Deux mécanismes sont en jeu dans la diffusion des BMR : leur capacité de résister aux antibiotiques actuels et leur transmissibilité. Pour lutter contre, nous nous sommes attachés, dans un premier temps, à combattre la transmission croisée (en particulier pour les staphylocoques) et, donc, a beaucoup insister sur le respect des mesures d'hygiène par les professionnels de soins et le public. Aujourd'hui, nous sommes confrontés à des entérobactéries (bactéries du tube digestif) résistantes aux antibiotiques, elles aussi, mais par d'autres mécanismes. Or, les moyens de lutte classiques contre les staphylocoques se révèlent moins efficaces dans ce cas de figure. Aujourd'hui, nous en sommes là et c'est pour cela que le bon usage des antibiotiques est mis en avant. Une semaine de sensibilisation est organisée chaque année en Europe… La France s'y est engagée tardivement et y participe désormais.

Quelles recherches aujourd'hui sur cette question ?

Premier élément : la bactérie est un organisme intelligent. Sans noyau, elle dispose d'un chromosome libre accompagné de bouts de chromosomes qu'elle fabrique elle-même, le plasmide. Lorsque le plasmide porte un gène d'intérêt, comme la résistance à un antibiotique par exemple, c'est un avantage certain pour la bactérie qui peut le transmettre par transfert horizontal, de cellule en cellule.

Deuxième élément : si un laboratoire s'investit dans la mise au point d'un nouveau « super antibiotique » auquel tout le monde aurait accès, ce serait médicalement délirant car, à terme, cela favoriserait une « super résistance » bactérienne. D'où l'idée de réserver ce « super antibiotique » à une minorité de patients. Mais alors se pose la question de la rentabilité de la molécule…qui explique le désengagement actuel des laboratoires sur ces recherches.

Troisième élément : certaines bactéries sont devenues très résistantes. Preuve à l'appui avec les antibiogrammes réalisés en laboratoire qui mettent en évidence des bactéries résistantes de la première à la dernière ligne et ce, sans pour autant que ce soit lié à la gravité de l'infection. L'Organisation Mondiale de la Santé vient de tirer le signal d'alarme en publiant la liste des bactéries qui posent de sérieux problèmes, et en particulier trois d'entre elles, à haut risque. Aujourd'hui, il faut donc éviter qu'elles se transmettent et, en amont, travailler sur la pression de sélection.

BMR et IN sont-elles liées ?

Les Infections Nosocomiales et les Bactéries Multi Resistantes peuvent se superposer mais ne sont pas forcément liées. L'IN peut être « iatrogène » : en grec, le mot signifie « provoqué par le médecin » ou par d'autres professionnels de la santé. Elle peut être la conséquence des soins mais, pour autant, à ce jour, elle n'est pas forcément due à une BMR. Au cours des dernières années, les enquêtes de prévalence des équipes d'hygiène françaises, très structurées dans les hôpitaux et sur le territoire, ont montré des chiffres relativement stables d'IN. Mais les patients sont de plus en plus atteints gravement car l'hôpital accueille des personnes de plus en plus fragiles et en état de plus en plus critique. Reste que, dans les faits, nous sommes dans une meilleure maitrise des Infections Nosocomiales, même si nous savons qu'elles ne disparaitront jamais. »

Date de prise de vue : 20160308 | Mentions obligatoires : Inserm/Locht, Camille | Titre : Coqueluche

Résistance
aux antibiotiques et aux vaccins : chercher pour éviter le point mort

Entre la mutation des unes et le scepticisme des autres, la santé publique est mise à mal. La mutation, c'est celle des bactéries qui se sont adaptées aux antibiotiques censés les faire disparaitre et sont devenues résistantes. Le phénomène est planétaire et pointé du doigt par l'Organisation Mondiale de la Santé. Le scepticisme, c'est celui du public français, principalement à l'égard des vaccins (une étude menée dans 67 pays place les Français parmi les plus méfiants). Des campagnes de sensibilisation, aux cris d'alarme poussés par des sommités médicales, en passant par des slogans qui claquent sans véritablement changer les comportements, les actions de santé publique sont peu efficaces se heurtant à la fois à la réalité biologique et aux entêtements les plus irrationnels. À moins que des voix venues de Lorraine fassent entendre leur différence sur le bon usage des antibiotiques et des vaccins. En particulier, celles de Céline Pulcini, infectiologue et de Nathalie Thilly, épidémiologiste, toutes deux chercheuses au sein de l'équipe d'accueil 4360 APEMAC à l'Université de Lorraine. Rencontre.

N.Thilly : « APEMAC est une équipe de recherche basée à Nancy et à Metz dans les domaines de la santé publique / épidémiologie et de la psychologie de la santé. Nous travaillons sur un programme de recherche baptisé ANTIBIOVAC avec pour objectifs une meilleure compréhension des déterminants du mésusage des antibiotiques et des vaccins pour évaluer l'effet d'actions permettant de diminuer les prescriptions d'antibiotiques et d'augmenter la couverture vaccinale. La finalité est unique : lutter contre la résistance bactérienne aux antibiotiques.

C. Pulcini : De fait, dans la nature, les bactéries ont cette capacité de s'adapter à leur environnement en développant de la résistance. Certaines bactéries résistantes aux antibiotiques ont été trouvées dans les glaces de l'Arctique qui remontent à plus de 5000 ans ! Pour résister, elles produisent, au même titre que les champignons, des antibiotiques que les microbes utilisent pour survivre dans une sorte de compétition interminable. C'est pour cela que l'homme ne gagnera jamais la bataille contre les bactéries avec des antibiotiques. Il n'a pas le choix : pour survivre, il doit modifier ses comportements et, en particulier, mieux prescrire et mieux consommer, pour continuer à sauver sa vie.

Et les vaccins ?

N.Thilly : Pour les vaccins, le problème est particulièrement aigu en France. Il y a une crainte de la population en général, mais aussi parfois des professionnels de santé, expliquant le faible taux de couverture pour certains vaccins. Un article récent du Figaro a relaté une de nos enquêtes où il apparaissait que parmi les généralistes qui vaccinaient correctement leurs propres enfants, 60% ne recommandaient pas systématiquement les mêmes vaccins à leurs patients !

C. Pulcini : C'est multifactoriel. Que ce soit les antibiotiques ou les vaccins, les déterminants sont liés aux patients, aux professionnels, à la culture… Ce n'est pas simple d'améliorer les pratiques. Nous avons donc choisi d'aborder le problème sur deux axes : comprendre pourquoi il y a des mauvaises pratiques (étude des déterminants) et essayer de mettre au point des interventions pour les améliorer et évaluer l'impact de ces interventions. Nous sommes dans un cadre qui s'appelle « intervention complexe » en recherche et qui fait partie des expertises et des spécificités d'APEMAC au niveau méthodologique.

Quelles recherches menez-vous ?

N.Thilly : Nous avons soumis cette année une lettre d'intention pour un PREPS (Programme de REcherche sur la Performance du système de Soins, DGOS) appelé « Antibiogrammes ciblés ». Pourquoi ciblés ? En pratique usuelle, les antibiogrammes permettent au laboratoire de repérer une bactérie et de tester sa sensibilité pour que le médecin choisisse l'antibiotique qui sera efficace. Nous voulons aider les médecins à faire ce choix par un antibiogramme ciblé où nous avons réduit la liste d'antibiotiques possibles (5-6 en moyenne). antibiotiques de première intention (selon les recommandations nationales), c'est-à-dire ceux qui génèrent le moins de résistance. Nous collaborons avec ANTIBIOLOR, le réseau lorrain de bon usage des antibiotiques, des laboratoires d'analyses de ville, des généralistes et des hospitaliers. Nous avons pour objectif de réduire de 10% les consommations des antibiotiques les plus à risque de sélectionner de la résistance, sans impact négatif sur l'état de santé des patients.

Nathalie Thilly - n.thilly@chru-nancy.fr *Céline Pulcini - celine.pulcini@univ-lorraine.fr*

C.Pulcini : Côté vaccins, celui qui pose un gros problème en France actuellement, c'est celui contre les Papillomavirus (HPV). Il permet d'éviter la survenue de certaines infections sexuellement transmissibles par des virus dont on sait par ailleurs qu'ils sont associés à la survenue du cancer du col de l'utérus. Il s'agit donc de vacciner les jeunes filles, à titre préventif, dans la période de 11 à 14 ans. Ce vaccin a été commercialisé en France en 2007, 10 ans après les polémiques sur la vaccination contre l'hépatite B. Or, nous avons aujourd'hui, une couverture vaccinale inférieure à 20%, alors qu'elle devrait être à plus de 90% comme au Royaume-Uni. Les craintes sont multiples de la part des parents, des adolescentes et des médecins et ce, malgré l'absence d'alerte scientifique en matière d'effets secondaires. À travers nos projets de recherche, nous essayons de comprendre les causes de cette défiance et de mettre en place des interventions pour améliorer les pratiques.

> « L'homme ne gagnera jamais la bataille contre les bactéries avec des antibiotiques. »

Pour mener vos travaux vous défendez une organisation originale, laquelle ?

C. Pulcini : Absolument car nous sommes les seuls en France, à notre connaissance, à travailler de cette manière sur ces problématiques, en particulier sur les antibiotiques. Originale elle l'est, par l'équipe que nous avons constituée pour répondre à tous nos questionnements sur des problématiques d'origine multifactorielle, liées à la culture, à la formation, à nos propres représentations, nous travaillons en interdisciplinarité. Ce n'est pas vraiment habituel dans le monde de la recherche médicale. Nous associons infectiologues, spécialistes de santé publique, pharmaciens, cliniciens, médecins généralistes, bactériologiste, sociologue, psychologue de la santé, spécialiste en éthique et droit de la santé, infirmière. Nous sommes 14 chercheurs seniors aujourd'hui au sein de l'axe ANTIBIOVAC, avec de nombreuses collaborations régionales, nationales et internationales.

N. Thilly : Notre méthode : se voir régulièrement, échanger, discuter. Cela dégage, en confrontant les points de vue, des objectifs communs et nous habitue à parler un même langage. Quand nous avons l'idée d'un projet de recherche, les participants s'y associent ou pas, sur la base du volontariat. Il n'y a pas de problème de leadership. Cela fonctionne puisque nous sommes à plus de 20 publications par an et que nous menons, sur les deux thématiques, une trentaine de programmes de recherche simultanément.

C. Pulcini : Ce qui est vraiment important quand on fait de la recherche en santé publique, c'est que nos travaux puissent avoir un impact sur les politiques de santé. On pourrait parler d'une « transférabilité » nécessaire pour laquelle nous ne sommes pas très bons en France. Pourtant nous en avons fait notre ambition : aider à cette transférabilité pour impacter la vraie vie ! »

Date de prise de vue : 20121031 | Mentions obligatoires : Inserm/Lazron, Patrice | Titre : Résistances émergentes aux antibiotiques

Évènements indésirables : la bête noire de la pharmacovigilance

Lui : Pierre Gillet, chef du service Pharmacovigilance, pharmacologie clinique et toxicologie. Elle : Nadine Petitpain, participe plus directement à la vigilance des essais cliniques sous la coupe de la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI). Leur mission : traquer les effets indésirables liés aux médicaments et dans toutes les études cliniques promues par le CHRU de Nancy. Ils interviennent dès la conception du protocole de la recherche. Leur expertise est reconnue au-delà de l'établissement et leurs compétences parfois sollicitées par d'autres centres hospitaliers. Éclairage sur cette « brigade » de la recherche clinique.

Nadine Petitpain
n.petitpain@chru-nancy.fr

Pierre Gillet
p.gillet@chru-nancy.fr

P. Gillet : « Je coordonne les activités du service pour le CHRU et plus globalement pour la Région Lorraine. Nous avons notre activité quotidienne de pharmacovigilance basée sur le recueil et l'analyse de tous les cas de la région et sommes missionnés par l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé) pour la réalisation d'expertises ciblées. Pour la recherche, nous sommes les garants de la vigilance des essais cliniques, donc de tout ce qui tourne autour des événements indésirables. Beaucoup parlent d'effets secondaires des médicaments, mais le terme n'est pas juste. Ce que nous cherchons ce sont les effets indésirables qui nuisent à la santé du patient. Toute recherche clinique, aussi géniale soit-elle, doit rentrer dans le cadre réglementaire et ne pas nuire à la santé du patient.

N. Petitpain : Dès qu'un investigateur contacte la DRI pour mettre en place une recherche portant sur un médicament, nous sommes prévenus, ce qui nous permet d'intervenir dès les premières réunions de conception du protocole. De même, en cours d'écriture nous sommes sollicités pour donner un avis sur la sécurité de l'étude. Nous lisons les protocoles, nous discutons avec l'investigateur, nous faisons des propositions de modification, et nous essayons de parvenir à un compromis. Nous sommes censés donner les meilleures directives possibles pour que le protocole soit accepté par les instances mais notre avis n'est que consultatif.

Comment procédez-vous ?

P. Gillet : La première chose à faire, c'est de nous documenter sur le sujet du protocole. Lorsqu'il est question d'étude clinique, on a souvent tendance à penser « nouvelle molécule ». Mais il faut savoir que beaucoup d'essais concernent des molécules déjà connues et qui vont être expérimentées dans de nouvelles modalités, voire de nouvelles indications.

N. Petitpain : Nous vérifions s'il n'y a pas eu des alertes particulières concernant le médicament à l'étude. Mais notre gros travail reste de conseiller et d'alerter sur les risques liés au médicament. S'y ajoute, le côté réglementaire et pratique sur ce qui est mis en place pour être sûr que la surveillance et la sécurité seront au maximum. Nous évaluons financièrement cette vigilance, en estimant le nombre d'événements indésirables graves à prévoir selon le nombre de patients et le type de médicament. C'est de la routine pour nous, mais pour les chercheurs, c'est souvent vécu comme un frein à leurs travaux. Pendant l'essai clinique, nous rédigeons des rapports annuels sécurité où notre responsabilité est de statuer si les données de sécurité de l'étude remettent en cause ou pas le bénéfice de l'essai en cours. Nous sommes en même temps en relation avec les data managers pour faire des « réconciliations de données » et vérifier que nous avançons au même rythme sur le recueil des effets indésirables de l'étude. De nombreux essais sont également suivis par plusieurs comités dont un baptisé le « Comité de surveillance indépendant » composé de 3 ou 5 médecins d'autres établissements totalement extérieurs à l'essai en cours et que nous pouvons saisir pour avis.

Finalement vous envisagez toujours le pire ?

P. Gillet : Oui, et je suis assez maximaliste.

N. Petitpain : Nos connaissances s'enrichissent des expériences du passé. Je fais partie d'un groupe national de réflexion pour améliorer nos pratiques et développer de nouvelles stratégies réglementairement compatibles. Nous avons en projet un Livre Blanc national de la vigilance des essais cliniques pour mettre à plat toutes nos activités et faire des propositions. Sortie prévue fin 2017. »

Date de prise de vue : 20080513 | Mentions obligatoires : Inserm/Institut Pasteur/Couderc Thérèse | Titre : Détection du virus Chikungunya