

Actualités Prévention Informations



Medi CMS

Table des matières

1.1.	<u>Un gène protecteur des cancers colorectaux.</u>	3
2.1.	<u>Comment la flore intestinale réagit aux probiotiques du yaourt.</u>	4
3.1.	<u>Vers l'utilisation des cellules souches adultes iPS pour la thérapie génique.</u>	5
4.1.	<u>Hépatite C : une nouvelle piste vaccinale.</u>	6
5.1.	<u>Une nouvelle cible dans le traitement des douleurs abdominales.</u>	8
6.1.	<u>Découverte de deux facteurs qui ouvrent la porte à l'infection par le virus de l'hépatite C : vers une nouvelle classe d'antiviraux.</u>	10
7.1.	<u>Le premier médicament contre l'hépatite fulminante mis à l'essai.</u>	12
8.1.	<u>Hépatite C : en 2011, un test pour prédire l'efficacité du traitement standard.</u>	14

1.1. Un gène protecteur des cancers colorectaux.

Un gène (nommé -DCC- pour Deleted Colorectal Cancer) protège contre le développement de tumeurs colorectales, en induisant la mort des cellules cancéreuses.

L'équipe de Patrick Mehlen, du Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL, Inserm-CNRS-Centre Léon Bérard-Université Claude Bernard Lyon 1) vient de démontrer qu'un gène (nommé -DCC- pour Deleted Colorectal Cancer) protège contre le développement de tumeurs colorectales, en induisant la mort des cellules cancéreuses. Les chercheurs lyonnais ont mis au point un modèle animal porteur d'une mutation sur le gène DCC. Les souris porteuses de la mutation développent des tumeurs car ce gène ne peut plus induire la mort des cellules cancéreuses. Cette découverte pourrait aboutir plus largement à la mise au point d'un nouveau traitement anti-cancéreux ciblé visant à réactiver la mort des cellules cancéreuses. Les résultats de cette étude sont publiés dans une Lettre de la revue Nature datée du 11 décembre 2011.

L'équipe de Patrick Mehlen, directeur du Laboratoire d'Excellence DEVweCAN au Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CNRS-Inserm-Centre Léon Bérard-Université Claude Bernard 1) étudie le processus de mort cellulaire - apoptose - et plus particulièrement le mécanisme qui permet aux cellules de comprendre qu'elles doivent s'engager dans un processus d'autodestruction lorsqu'elles deviennent anormales. L'équipe de Patrick Mehlen a proposé que ce mécanisme passe par des sentinelles localisées à la surface des cellules et qui scrutent leur environnement. Les chercheurs ont nommé ces sentinelles des -récepteurs à dépendance-.

Le travail des chercheurs pourrait déboucher dans un futur proche sur un nouveau traitement ciblé visant à réactiver la mort des cellules cancéreuses pour détruire les cancers, tels que le cancer du sein, du poumon... Notre groupe a d'ailleurs développé plusieurs candidats médicaments qui réactivent la mort cellulaire induite par le récepteur DCC dans des modèles animaux et nous espérons être capable de tester ces candidats médicaments en essai clinique chez l'homme d'ici 3 ans, conclut Patrick Mehlen.

Source : DCC constrains tumour progression via its dependence receptor activity par Marie Castets , Laura Broutier , Yann Molin , Marie Brevet , Guillaume Chazot , Nicolas Gadot , Armelle Paquet , Laetitia Mazelin , Loraine Jarrosson-Wuilleme , Jean-Yves Scoazec , AgnesBernet et Patrick Mehlen

Mots clefs : genétique et cancers colorectaux



Source : <http://www.medicms.be/> Publié le 19-12-2011

Lien(s) : <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/un-gene-protecteur-des-cancers-colorectaux>

2.1. Comment la flore intestinale réagit aux probiotiques du yaourt.

Ce travail dévoile que les aliments probiotiques pourraient avoir des effets discrets et complexes sur notre flore intestinale et que ceux-ci méritent d'être étudiés plus avant.

Les publicités ont beau vanter les mérites des yaourts avec probiotiques, leurs effets sur les microbes intestinaux et la santé ne sont toujours pas connus.

Une nouvelle étude sur des jumeaux et sur des souris montre que la consommation quotidienne de yaourts ne modifie pas beaucoup la constitution microbienne des intestins mais qu'elle induit bien un changement dans la manière des bactéries de métaboliser les sucres. Dans leur expérience, Jeffrey Gordon et ses collègues se sont penchés sur le microbiome intestinal de sept paires de jumeaux et de souris qui s'étaient alimentées durant quatre mois avec un type donné de yaourt. Les souris étaient élevées en contexte stérile et dans des conditions où les seuls microbes qu'elles hébergeaient étaient les 15 membres d'une communauté microbienne typique de l'intestin humain. Les chercheurs ont analysé la composition bactérienne et les profils d'expression génétique spécifique des communautés bactériennes chez l'homme comme chez l'animal avant, pendant et après la consommation du yaourt.

L'équipe a trouvé que dans les deux cas cette consommation ne faisait pas changer les espèces ou les gènes des communautés bactériennes. En revanche, une analyse plus approfondie de l'expression génétique des bactéries intestinales ainsi que des métabolites contenus dans l'urine des souris a révélé des changements marqués dans de nombreuses voies métaboliques, notamment celles en rapport avec le traitement des sucres. Bien qu'il ne soit pas encore clair si le fait de manger un yaourt par jour prévient toute visite chez son médecin, ce travail dévoile que les aliments probiotiques pourraient avoir des effets discrets et complexes sur notre flore intestinale et que ceux-ci méritent d'être étudiés plus avant.

Article : The Impact of a Consortium of Fermented Milk Strains on the Gut Microbiome of Gnotobiotic Mice and Monozygotic Twins par N.P. McNulty, T. Yatsunenko, A. Hsiao, J.J. Faith, B.D. Muegge, A.L. Goodman, A.E. Duncan, A.C. Heath, J.I. Gordon de la Washington University School of Medicine à St. Louis, MO; B. Henrissat du CNRS à Marseille, France; R. Oozeer, S. Cools-Portier, G. Gobert et C. Chervaux de Danone Research à Palaiseau, France; D. Knights, C.A. Lozupone et R. Knight de l'Université du Colorado, Boulder à Boulder, CO; R. Knight de l'Howard Hughes Medical Institute à Boulder, CO; A.E. Duncan de l'Université Washington à St. Louis, MO; J.R. Bain; M.J. Muehlbauer et C.B. Newgard du Duke University Medical Center à Durham, NC; A.L. Goodman de la Yale School of Medicine à New Haven, CT.

Mots clefs : flore intestinale , probiotiques



Source : <http://www.medicms.be/> Publié le 27-10-2011

Lien(s) : http://www.eurekalert.org/pub_releases_ml/2011-10/aaft-q_1102411.php

3.1. Vers l'utilisation des cellules souches adultes iPS pour la thérapie génique.

Les cellules iPS constituent une base potentielle à l'exploration de nombreux domaines thérapeutiques, notamment celui des greffes ou de la thérapie génique.

Dans le cadre d'un projet mené par des équipes de l'université de Cambridge et du Sanger Institute, en collaboration avec une équipe de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, des chercheurs montrent pour la première fois que des cellules souches adultes appelées iPS, produites à partir de cellules de patients atteints d'une maladie du foie, peuvent être génétiquement corrigées puis différenciées en cellules hépatiques pour participer à une régénération du foie dans un modèle animal. Ces travaux, publiés le 12 octobre sur le site de la revue Nature, constituent une preuve de concept majeure pour envisager le recours futur à ces cellules souches chez l'Homme, en vue d'une thérapie génique.

Depuis quelques années, les scientifiques savent produire des cellules ayant les propriétés de cellules souches à partir de cellules déjà matures et spécialisées de notre organisme, comme celles de la peau. Ces cellules souches, appelées "iPS", sont dites "pluripotentes" : elles peuvent fournir des cellules spécialisées, sur commande, possédant le même patrimoine génétique que les cellules d'origine. Les cellules iPS constituent une base potentielle à l'exploration de nombreux domaines thérapeutiques, notamment celui des greffes ou de la thérapie génique. Pour autant, les travaux menés sur ces cellules n'avaient pas à ce jour apporté de preuve de leur efficacité potentielle in vivo pour de telles utilisations.

Ces travaux pionniers, publiés dans Nature en octobre 2011, renforcent ainsi les espoirs des communautés scientifiques et médicales dans le recours aux cellules iPS à des fins thérapeutiques chez l'Homme.

Mots clefs : cellules souches adultes , iPS



Source : <http://www.medicms.be/> Publié le 20-10-2011

Lien(s) : <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/vers-l-utilisation-des-cellules-souches-adultes-ips-pour-la-therapie-genique>

Les Renseignements figurant dans ces pages n'y figurent qu'à titre d'informations pédagogiques. Elles ne sauraient en aucune circonstance remplacer les soins médicaux ni l'avis d'un professionnel de la santé qualifié. Les avancées rapides de la connaissance peuvent conduire à ce que l'information contenue ici devienne invalide ou sujet à débat. Le centre de médecine spécialisée et ses membres ne peuvent pas être tenus responsables de toute erreur ou de toute conséquence résultant de l'utilisation, bonne ou mauvaise, de l'information contenue dans cette publication, ni de la manière dont le public emploie ces informations.

4.1. Hépatite C : une nouvelle piste vaccinale.

Résultats prometteurs d'une nouvelle stratégie de développement vaccinal obtenus par plusieurs équipes françaises.

Développer un vaccin efficace contre l'hépatite C : tel est l'objectif d'une étude européenne coordonnée par David Klatzmann du laboratoire Immunologie-immunopathologie-immunothérapeutique (CNRS-UPMC-Inserm) et soutenue par l'ANRS. Pour la première fois, les chercheurs sont parvenus à produire chez l'animal des anticorps à large spectre contre le virus de l'hépatite C. Publiés le 3 août 2011 dans la revue *Science Translational Medicine*, ces résultats ouvrent la voie à la mise au point d'un vaccin contre l'hépatite C et plus largement, vers une nouvelle technologie pour le développement de vaccins contre d'autres infections (VIH, dengue...).

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est un problème de santé publique majeur. Dans le monde, 200 millions de personnes sont chroniquement infectées et, dans certaines régions, 10 à 30 % de la population est touchée. Les complications majeures de l'infection par le VHC (comme l'insuffisance hépatique ou les cancers du foie) provoquent environ 50.000 morts par an au niveau mondial. L'OMS estime que sans intervention rapide pour contenir la propagation de l'infection, la mortalité liée à l'infection par le VHC pourrait dépasser celle causée par le VIH. Il existe des traitements antiviraux qui permettent d'éradiquer le virus mais ils sont très coûteux et peu accessibles aux pays du Sud et il n'y a pas encore de vaccin préventif de l'infection dont le besoin est pourtant manifeste.

Dans le cadre d'une étude européenne coordonnée par David Klatzmann du laboratoire Immunologie-immunopathologie-immunothérapeutique (CNRS-UPMC-Inserm) et soutenue par l'ANRS, la start-up Epixis révèle les résultats prometteurs d'une nouvelle stratégie de développement vaccinal obtenus par plusieurs équipes françaises.

Dans le but de développer un vaccin contre le VHC, les chercheurs ont mis au point une technologie basée sur l'utilisation de "pseudo-particules" virales. De telles structures artificielles ressemblent aux particules virales mais elles n'en ont pas la dangerosité puisqu'elles ne contiennent pas de matériel génétique et ne permettent pas au virus de se multiplier. La nouveauté de l'étude réside dans l'élaboration de pseudo-particules virales "chimériques", c'est-à-dire construites avec des fragments issus de deux virus différents. Ici, il s'agit d'une pseudo-particule issue d'un rétrovirus de souris recouverte de protéines du VHC. L'utilisation de pseudo-particules virales est bien connue et appliquée, par exemple dans le vaccin contre le papillomavirus.

En réaction à une vaccination avec ces pseudo-particules virales, les chercheurs ont observé, pour la première fois, la production d'anticorps neutralisants le virus VHC chez la souris et le macaque. Il est largement accepté que les anticorps neutralisants sont les principaux médiateurs d'une immunité protectrice pour la plupart des vaccins utilisés chez l'homme.

Ces mêmes anticorps se sont révélés avoir une activité à large spectre, c'est-à-dire capables d'induire une immunité neutralisante contre les différents sous-types du VHC. Jusqu'à présent, les tentatives dans ce sens avaient échoué.

Ces résultats sont importants pour la mise au point d'un vaccin préventif contre le virus de l'hépatite C. Plus généralement, ils sont applicables au développement de stratégies similaires pour des vaccins contre d'autres infections, comme le VIH, la dengue, le Virus Respiratoire Syncytial (RSV)...

Ces travaux ont été soutenus par l'ANRS et par un contrat de recherche européen - CompuVac - financé dans le cadre du 6ème Programme-cadre de recherche et de développement (PCRD). Ils impliquent 18 partenaires européens dont le CNRS, l'UPMC, l'ENS de Lyon, l'Institut Pasteur, le CEA, l'Inserm, l'Université Claude Bernard - Lyon 1, la société Epixis.

Source : A Prime-Boost Strategy Using Virus-Like Particles Pseudotyped for HCV Proteins Triggers Broadly Neutralizing Antibodies in Macaques Pierre Garrone, Anne-Catherine Fluckiger, Philippe E. Mangeot, Emmanuel Gauthier, Pia Dupeyrot-Lacas, Jimmy Mancip, Arnaud Cangialosi, Isaure Du Chéné, Roger LeGrand, Isabelle Mangeot, Dimitri Lavillette, Bertrand Bellier, François-Loïc Cosset, Frederic Tangy, David Klatzmann, Charlotte Dalba

Mots clefs : Hépatite C



Source : <http://www.medicms.be/> Publié le 10-08-2011

Lien(s) : <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/hepatite-c-une-nouvelle-piste-vaccinale>

Les Renseignements figurant dans ces pages n'y figurent qu'à titre d'informations pédagogiques. Elles ne sauraient en aucune circonstance remplacer les soins médicaux ni l'avis d'un professionnel de la santé qualifié. Les avancées rapides de la connaissance peuvent conduire à ce que l'information contenue ici devienne invalide ou sujet à débat. Le centre de médecine spécialisée et ses membres ne peuvent pas être tenus responsables de toute erreur ou de toute conséquence résultant de l'utilisation, bonne ou mauvaise, de l'information contenue dans cette publication, ni de la manière dont le public emploie ces informations.

5.1. Une nouvelle cible dans le traitement des douleurs abdominales.

Les chercheurs ont découvert une cible potentielle dans le traitement des douleurs abdominales générées par le syndrome de l'intestin irritable.

Le syndrome de l'intestin irritable (SII), un des troubles fonctionnels intestinaux, est caractérisé par des douleurs et/ou un inconfort abdominal. Des chercheurs du laboratoire CNRS-Inserm "Institut de génomique fonctionnelle" et de l'unité Inserm "Pharmacologie fondamentale et clinique de la douleur", en collaboration avec les universités de Montpellier et de Clermont Ferrand, ont découvert une cible potentielle dans le traitement des douleurs abdominales générées par ce syndrome. Pour la première fois, ils ont montré chez l'animal que des canaux présents en grand nombre dans les neurones situés le long du côlon sont impliqués dans les phénomènes d'hypersensibilité colique. Ces canaux pourraient constituer, dans un avenir proche, une cible alternative efficace dans la prise en charge des douleurs abdominales liées au SII et, plus largement, aux douleurs viscérales. Les résultats de ces travaux sont publiés en Juin 2011 sur le site internet de la revue PNAS.

On estime que le syndrome de l'intestin irritable touche environ 10 % de la population, principalement des femmes et il représente la cause principale de consultation en gastroentérologie. Ce syndrome est associé à d'autres syndromes ou symptômes en lien ou non à des perturbations de la sensibilité : fibromyalgie, migraine, fatigue chronique, dépression, anxiété, phobie... La complexité et l'absence de cause évidente de la maladie font que son traitement, par des constipants ou des laxatifs pour les troubles de motricité et par des antispasmodiques ou des antidépresseurs pour les douleurs abdominales, reste souvent d'efficacité limitée.

Des canaux situés sur... des neurones du côlon

Les chercheurs se sont intéressés à une cible potentielle du traitement de la douleur abdominale, la famille des canaux calciques (dépendants du voltage). Ces canaux jouent un rôle important dans l'excitabilité des neurones en s'ouvrant lorsqu'un signal électrique les stimule. Les chercheurs ont montré pour la première fois l'implication de certains canaux calciques, "les Cav 3.2", dans les phénomènes de sensibilité colique. Ces canaux, localisés dans des neurones dont les terminaisons nerveuses se situent dans le côlon, ont déjà été mis en cause dans des douleurs provenant de territoires cutanés, d'articulations et de muscles.

Aujourd'hui, l'équipe des laboratoires de l'Inserm et du CNRS révèle qu'en cas d'hypersensibilité colique à l'origine des douleurs abdominales, les canaux "Cav3.2" sont surexprimés et fonctionnellement plus actifs dans les neurones du côlon par rapport à d'autres neurones.

Pour parvenir à ce résultat, les chercheurs ont mis en place un dispositif innovant. Ils ont réussi à individualiser spécifiquement les neurones provenant de la muqueuse colique et constaté, *in vitro*, grâce à l'injection de marqueurs fluorescents, qu'ils contenaient beaucoup de ces canaux ioniques. En parallèle, ils ont utilisé un modèle mimant le syndrome de l'intestin irritable chez l'animal et mesuré cette fois-ci, *in vivo*, la sensibilité colique (mesures des crampes abdominales) en fonction de l'activité des canaux "Cav3.2".

Lorsque l'activité de ces canaux est limitée soit par l'inhibition de leur synthèse soit en les bloquant à l'aide de substances pharmacologiques, la sensibilité colique diminue, souligne Emmanuel Bourinet, un

des principaux auteurs de l'étude.

Bien que les mécanismes en jeu dans la suractivité des canaux soient mal connus, les chercheurs suggèrent que "ce n'est pas l'augmentation de leur synthèse qui est en cause mais la place stratégique de ces canaux, localisés en grand nombre sur la membrane des cellules, qui pourrait expliquer leur activité plus importante dans ces contextes douloureux.

L'équipe de recherche tente aujourd'hui de "mieux préciser le rôle des canaux ioniques Cav3.2 impliqués dans les processus de sensibilisation en utilisant des bloqueurs spécifiques des canaux qui pourraient, dans un avenir proche, représenter des alternatives efficaces dans la prise en charge des douleurs abdominales liées au SII et plus généralement des douleurs viscérales" concluent les chercheurs.

Sources : T-type calcium channels contribute to colonic hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrom - Fabrice Marger, Agathe Gelot, Abdelkrim Alloui, Julien Matricon, Juan F Sanguesa Ferrer, Christian Barrere, Anne Pizzoccaro, Emilie Muller, Joel Nargeot, Terrance P Snutch, Alain Eschalier, Emmanuel Bourinet, Denis Ardid

Mots clefs : douleurs abdominales



Source : <http://www.medicms.be/> Publié le 23-06-2011

Lien(s) : <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/une-nouvelle-cible-dans-le-traitement-des-douleurs-abdominales>

Les Renseignements figurant dans ces pages n'y figurent qu'à titre d'informations pédagogiques. Elles ne sauraient en aucune circonstance remplacer les soins médicaux ni l'avis d'un professionnel de la santé qualifié. Les avancées rapides de la connaissance peuvent conduire à ce que l'information contenue ici devienne invalide ou sujet à débat. Le centre de médecine spécialisée et ses membres ne peuvent pas être tenus responsables de toute erreur ou de toute conséquence résultant de l'utilisation, bonne ou mauvaise, de l'information contenue dans cette publication, ni de la manière dont le public emploie ces informations.

6.1. Découverte de deux facteurs qui ouvrent la porte à l'infection par le virus de l'hépatite C : vers une nouvelle classe d'antiviraux.

En montrant qu'il est possible d'inhiber in vitro et chez un modèle animal ces facteurs qui expriment une enzyme spécifique, les chercheurs ouvrent la voie à la possibilité d'une nouvelle classe de médicaments.

Une collaboration internationale conduite par Thomas Baumert (Unité Inserm 748 Interactions virus-hôte et maladies hépatiques, Université de Strasbourg) aboutit à identifier deux nouveaux facteurs qui jouent un rôle important dans l'entrée du virus de l'hépatite C (VHC) dans les cellules du foie. En montrant qu'il est possible d'inhiber in vitro et chez un modèle animal ces facteurs qui expriment une enzyme spécifique, les chercheurs ouvrent la voie à la possibilité d'une nouvelle classe de médicaments. Ces travaux, financés par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), l'Union Européenne, l'Agence nationale de la recherche (ANR) et l'INCa sont publiés online sur le site de la revue Nature Medicine du 24 avril 2011.

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est une cause majeure d'hépatite chronique dans le monde, touchant plus de 170 millions de personnes. L'infection souvent détectée plusieurs années après la transmission, évolue silencieusement vers la cirrhose ou le cancer du foie. Malgré les progrès, les classes de médicaments dont on dispose ne sont malheureusement pas efficaces chez tous les patients et nombre d'entre eux développent des résistances aux antiviraux. A ce jour il n'y a pas de vaccin. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques reste donc un enjeu important.

L'équipe dirigée par Thomas Baumert (Unité Inserm 748, Université de Strasbourg), en collaboration avec des équipes de l'IGBMC Strasbourg, les Universités de Lyon, Birmingham, Glasgow, Freiburg, Hanovre, Boston et Harvard Boston, ainsi qu'avec les services hospitaliers de Strasbourg, avec le soutien de l'ANRS, de l'Union européenne, de l'ANR, la région Alsace et l'Inca, a réalisé un criblage des cellules du foie, les hépatocytes, exprimant des enzymes particulières, les kinases. Les chercheurs souhaitent en effet mieux connaître le rôle de ces enzymes dans l'infection par le VHC. Sur 58 kinases identifiées, les chercheurs ont déterminé le rôle important que jouent deux d'entre elles, EGFR et EphA2. Ces deux kinases facilitent l'assemblage des récepteurs du virus qui forment alors un complexe de récepteurs à la surface des cellules hépatocytaires. Elles jouent donc un rôle dans les premières étapes de l'infection. Les chercheurs ont ensuite inhibé l'une des deux kinases, l'EGFR, en utilisant un produit déjà utilisé dans le traitement du cancer du poumon, l'erlotinib, ainsi que des anticorps spécifiques : erlotinib et anticorps se révèlent capables de limiter l'entrée du VHC dans les hépatocytes in vitro. Mieux : les chercheurs ont testé dans un modèle de souris l'efficacité de l'erlotinib et ont pu retarder et réduire l'infection par le VHC chez les animaux.

Ces résultats contribuent à élucider la première étape clé du cycle viral du VHC, l'entrée virale, et permettent de mieux comprendre les interactions entre le virus et les cellules du foie. La découverte de ces nouveaux acteurs ouvre la voie également à de nouvelles stratégies antivirales ciblées sur les kinases. Les chercheurs projettent de mettre en place une étude clinique pilote pour évaluer l'efficacité de l'erlotinib chez des patients infectés par le VHC. L'objectif est de disposer d'une nouvelle classe d'antiviraux.

EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy

Joachim Lupberger, Mirjam B. Zeisel, Fei Xiao, Christine Thumann, Isabel Fofana, Laetitia Zona, Christopher Davis, Christopher J. Mee, Marine Turek, Sebastian Gorke, Cathy Royer, Benoit Fischer, Muhammad N. Zahid, Dimitri Lavillette, Judith Fresquet, François-Loïc Cosset, S. Michael Rothenberg, Thomas Pietschmann, Arvind H. Patel, Patrick Pessaux, Michel Doffoel, Wolfgang Raffelsberger, Olivier Poch, Jane A. McKeating, Laurent Brino et Thomas F. Baumert

Mots clefs : virus de l'hépatite C



Source : <http://www.medicms.be/> Publié le 28-04-2011

Lien(s) :

<http://www.inserm.fr/espace-journalistes/decouverte-de-deux-facteurs-qui-ouvrent-la-porte-a-l-infection-par-le-virus-de-l-hepatite-c-vers-une-nouvelle-classe-d->

Les Renseignements figurant dans ces pages n'y figurent qu'à titre d'informations pédagogiques. Elles ne sauraient en aucune circonstance remplacer les soins médicaux ni l'avis d'un professionnel de la santé qualifié. Les avancées rapides de la connaissance peuvent conduire à ce que l'information contenue ici devienne invalide ou sujet à débat. Le centre de médecine spécialisée et ses membres ne peuvent pas être tenus responsables de toute erreur ou de toute conséquence résultant de l'utilisation, bonne ou mauvaise, de l'information contenue dans cette publication, ni de la manière dont le public emploie ces informations.

7.1. Le premier médicament contre l'hépatite fulminante mis à l'essai.

Les souris traitées avec HIP-PAP à des stades avancés de la maladie ont présenté des taux de survie supérieurs aux souris contrôles de l'ordre de 70%.

L'hépatite aigüe sévère et fulminante peut avoir pour origine une cause toxique (médicaments, champignons vénéneux, facteur d'environnement) ou infectieuse (hépatites virales). Elle peut entraîner une défaillance du foie, mortelle dans certains cas faute de transplantation hépatique. A ce jour, aucun traitement n'existe contre ces formes d'hépatite. Des chercheurs de l'Inserm et de l'Université Paris-Sud 11 au sein de l'Unité - Pathogenèse et traitement de l'hépatite fulminante et du cancer primitif du foie - ont développé une protéine recombinante médicament HIP-PAP qui agit sur le processus de régénération hépatique en protégeant les hépatocytes de la mort cellulaire et en stimulant leur prolifération. Cette protéine fait actuellement l'objet d'une évaluation chez les patients dans le cadre d'un essai clinique de phase 2, et pourrait constituer dans les prochaines années une nouvelle classe de médicaments de l'insuffisance hépatocellulaire aigüe.

L'hépatite aigüe sévère et fulminante est un syndrome rare caractérisé par la destruction des cellules du foie qui sont alors incapables d'assurer leur fonction métabolique et de détoxification. Le foie est un organe singulier en ceci qu'il est le seul organe à avoir la capacité de se régénérer - et ainsi restaurer sa masse initiale - afin de compenser un dommage (hépatite) et/ou une perte tissulaire. Ce processus fondamental est à l'origine de la guérison spontanée d'un grand nombre d'hépatites aigües. Malheureusement, lorsque, par exemple, le processus de destruction est étendu, les mécanismes de la régénération spontanée du foie sont inopérants ; la seule alternative pour éviter le décès des patients est alors la transplantation hépatique. Cependant, malgré d'indéniables progrès dans la conduite thérapeutique, la mortalité reste très élevée (de 45 à 95%).

Investie depuis de nombreuses années dans les domaines des biothérapies et des mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de la régénération du foie, l'équipe de l'Unité Inserm U785-Université Paris-Sud 11, animée par les docteurs Jamila Faivre et Christian Bréchet, étudie la capacité de la protéine HIP-PAP, une petite protéine produite naturellement par divers tissus de l'organisme, à stimuler la régénération des cellules hépatiques.

Une première série d'expériences *in vitro* a révélé le mode d'action de HIP-PAP dans les hépatocytes primaires. Quels que soient les inducteurs utilisés pour déclencher la mort des cellules hépatiques, il y a production en excès d'espèces réactives oxygénées (ROS) qui dépassent les systèmes anti-oxydants de défense des hépatocytes et conduisent à leur mort, a constaté Jamila Faivre. En éliminant le radical hydroxyle très délétère pour les cellules, la protéine HIP-PAP permet la survie des cellules hépatiques, et, *in fine*, la régénération du foie.

Il est à noter que ce déséquilibre chimique entre stress oxydatif et systèmes antioxydants est aujourd'hui incriminé dans le développement de nombreuses maladies, telles que les cancers, les pathologies neurodégénératives ou cardiovasculaires, ainsi que dans des processus physiologiques comme le vieillissement.

Suite à ces premiers résultats, une étude *in vivo* d'évaluation de l'effet curatif de HIP-PAP a été entreprise dans un modèle murin. Des doses croissantes de protéine HIP-PAP leur ont été administrées à

différents stades de la maladie. L'équipe de Jamila Faivre a observé que les souris traitées avec HIP-PAP à des stades avancés de la maladie ont présenté des taux de survie supérieurs aux souris contrôles de l'ordre de 70%.

Ces études s'accordent à montrer que la protéine HIP-PAP protège les cellules du foie de multiples agressions et stimule la régénération hépatique dans un foie nécrotico-inflammatoire, et, cela même à un stade avancé de la maladie.

L'équipe Inserm U785-Université Paris-Sud 11, en étroite collaboration avec la société de biotechnologies Alfact innovation, a entrepris la production de lots cliniques GMP à l'échelle industrielle ainsi que des études de toxicologie réglementaire précliniques et cliniques. Un essai de phase 1 mené en 2009 a conclu à la non-toxicité de la protéine chez l'homme et a permis de déterminer la pharmacocinétique du produit (biodistribution, demi-vie biologique, posologies).

En septembre 2010, un essai clinique multicentrique de phase 2 a débuté. Il prévoit l'inclusion de 60 patients atteints d'hépatite aigüe sévère ou fulminante recevant une dose d'HIP-PAP ou de placebo injectée toutes les 12 heures pendant 3 jours. Les premiers résultats devraient être rendus publics fin 2012.

Source: Human hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreatitis-associated protein cures fas-induced acute liver failure in mice by attenuating free-radical damage in injured livers - HEPATOLOGY - Février 2011

Mots clefs : hépatite fulminante



Source : <http://www.medicms.be/> Publié le 25-01-2011

Lien(s) : <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/le-premier-medicament-contre-l-hepatite-fulminante-mis-a-l-essai>

Les Renseignements figurant dans ces pages n'y figurent qu'à titre d'informations pédagogiques. Elles ne sauraient en aucune circonstance remplacer les soins médicaux ni l'avis d'un professionnel de la santé qualifié. Les avancées rapides de la connaissance peuvent conduire à ce que l'information contenue ici devienne invalide ou sujet à débat. Le centre de médecine spécialisée et ses membres ne peuvent pas être tenus responsables de toute erreur ou de toute conséquence résultant de l'utilisation, bonne ou mauvaise, de l'information contenue dans cette publication, ni de la manière dont le public emploie ces informations.

8.1. Hépatite C : en 2011, un test pour prédire l'efficacité du traitement standard.

Un test pronostique, commercialisé en 2011, permettra d'informer le patient de ses chances de guérison avec le traitement de référence et de l'orienter si nécessaire vers d'autres thérapies.

Des chercheurs de l'Inserm, de l'Institut Pasteur et de l'Université Paris Descartes ont étudié les profils de 50 patients atteints d'hépatite C. Leurs travaux, publiés dans *The Journal of Clinical Investigation*, montrent que le niveau de la protéine IP-10 dans le sang prédit, avant son démarrage, l'efficacité du traitement standard, associant interféron et ribavirine. Forts de ces résultats, les chercheurs ont développé un test pronostique. Commercialisé en 2011, il permettra d'informer le patient de ses chances de guérison avec ce traitement et de l'orienter si nécessaire vers d'autres thérapies.

Les cellules infectées par le virus de l'hépatite C accumulent de grosses gouttelettes lipidiques, un phénomène appelé stéatose qui contribue au développement d'une fibrose du foie chez les patients atteints d'hépatite chronique C.

Stéatose et virus de l'hépatite C.

L'hépatite C est aujourd'hui l'une des toutes premières causes de pathologie chronique virale du foie. Cette maladie infectieuse représente un sérieux problème de santé publique, avec plus de 170 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite C dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé estime de 3 à 4 millions le nombre de nouveaux cas déclarés chaque année. Le virus de l'hépatite C (VHC) est l'un des agents principaux du cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire), cinquième tumeur dans le monde. A l'heure actuelle, il n'existe aucun vaccin. 80% des personnes infectées par le VHC développeront une hépatite C chronique, qui constitue un facteur de risque élevé de cirrhose, voire de cancer.

Depuis une dizaine d'années, le traitement à base d'interféron associé à un antiviral, la ribavirine, est devenu le traitement de référence. Il s'agit cependant d'un traitement long (de 24 à 48 semaines), présentant des effets secondaires importants (risque élevé de dépression) et qui ne permet une guérison complète que chez 50% des patients traités.

C'est dans ce contexte que l'équipe Inserm/Institut Pasteur de Matthew Albert s'est associée à celle de Stanislas Pol de l'université Paris Descartes pour évaluer les chances de réponse des patients à ce traitement. Avec l'aide du Centre d'Immunologie Humaine de l'Institut Pasteur, les scientifiques ont étudié la réponse immunitaire d'un groupe de 50 patients. Ils ont alors identifié la protéine IP-10 comme biomarqueur du pronostic de succès ou d'échec du traitement : un niveau élevé de cette protéine dans le plasma avant le traitement s'est révélé être un indicateur de son inefficacité. Observation déroutante et paradoxale, puisque l'IP-10 est considérée comme une molécule pro-inflammatoire, qui devrait au contraire faciliter la migration des lymphocytes T spécifiques anti-VHC vers le foie. En réalité, il s'avère que c'est la présence d'une forme courte d'IP-10 qui est responsable de l'inhibition du recrutement de lymphocytes T à l'origine de l'échec du traitement chez 50 % des patients.

La société américaine Rules-Based Medicine assurera le développement d'un test pronostique permettant de distinguer les différentes formes d'IP-10 à partir d'une simple prise de sang. Ce test pourra être commercialisé auprès des établissements de santé au premier semestre 2011. Il constitue un pas de plus vers l'amélioration du diagnostic de l'hépatite C mais également d'autres maladies chroniques

inflammatoires et infectieuses.

Ce travail scientifique a été réalisé, sous la direction de Matthew Albert, unité mixte Institut Pasteur-Inserm et de Stanislas Pol (Université Paris Descartes, Institut Cochin Inserm U1016 et service d'Hépatologie, APHP - Hôpital Cochin) grâce au soutien financier de l'ANRS et de la promotion de l'Inserm.

Source : Evidence for an antagonist form of the chemokine CXCL10 in patients chronically infected with HCV Armanda Casrouge, Jérémie Decalf, Mina Ahloulay, Cyril Lababidi, Hala Mansour, Anaïs Vallet-Pichard, Vincent Mallet, Estelle Mottez, James Mapes, Arnaud Fontanet, Stanislas Pol and Matthew L. Albert

Mots clefs : hépatite c , interféron , ribavirine



Source : <http://www.medicms.be/> Publié le 12-01-2011

Lien(s) : <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/hepatite-c-en-2011-un-test-pour-predire-l-efficacite-du-traitement-standard>

Les Renseignements figurant dans ces pages n'y figurent qu'à titre d'informations pédagogiques. Elles ne sauraient en aucune circonstance remplacer les soins médicaux ni l'avis d'un professionnel de la santé qualifié. Les avancées rapides de la connaissance peuvent conduire à ce que l'information contenue ici devienne invalide ou sujet à débat. Le centre de médecine spécialisée et ses membres ne peuvent pas être tenus responsables de toute erreur ou de toute conséquence résultant de l'utilisation, bonne ou mauvaise, de l'information contenue dans cette publication, ni de la manière dont le public emploie ces informations.

