Cher confrère, Tourcoing, le 29 mars 2012

Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse

L'AUGMENTATION d'au moins 6 MALADIES INFECTIEUSES serait en LIEN avec la variabilité CLIMATIQUE

Le BEH du 20 mars revient sur l'augmentation quasi-exponentielle du nombre de maladies infectieuses épidémiques au cours des dernières décennies. Pour 6 des 13 maladies infectieuses étudiées, un lien avec les indices de variabilité climatique a été établi.
Quels sont **les scénarios climatiques** envisageables pour le futur ? Et quels pourraient être **leurs impacts sur l'environnement et les sociétés humaines** ? Une vingtaine de laboratoires à travers le monde planchent sur le sujet.
Ces travaux devraient orienter les conclusions du 5e rapport du Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (Giec), attendu pour 2014. La surveillance sanitaire, dans un délicat exercice prospectif voire spéculatif, a désormais **la mission d'identifier les menaces émergentes liées au changement climatique** et d'aider à mettre en place de dispositifs de prévention ou de gestion adaptés. Le BEH du 20 mars revient sur ces enjeux.
L'anticipation du risque caniculaire est, à ce jour, l'exemple le plus abouti de cette surveillance. La vague de chaleur de l'été 2003 a accéléré la constitution d'une base de données de la morbidité (via un système organisé par l'Institut de Veille Sanitaire) et l'élaboration du plan canicule national.
Parmi les autres risques identifiés, l**'augmentation quasi-exponentielle du nombre de maladies infectieuses épidémiques au cours des dernières décennies inquiète** particulièrement les experts. L'équipe de Serge Morand, directeur de recherche à l'Institut des sciences de l'évolution de Montpellier (Université Montpellier 2 – CNRS), a analysé les facteurs potentiellement explicatifs de 114 maladies infectieuses épidémiques répertoriées dans 36 pays sur la période 1950-2010.
« *Cette augmentation continue est en partie due à l'effort de recherche, d'identification et de déclaration des maladies infectieuses. Le PIB et la part consacrée au budget de la santé sont d'ailleurs bien corrélés au nombre de maladies infectieuses recensées. Mais cela n'explique pas tout* », indique Serge Morand.
« *En analysant les données disponibles pour 13 pathologies, on s'est aperçu que les indices de variabilité climatique qui correspondent* ***aux mois d'hiver plutôt doux et pluvieux*** *sont souvent favorables au* ***développement de certaines maladies infectieuses.*** *Une association a pu être clairement établie pour* ***six d'entre elles*** *: les infections à adénovirus, la fièvre Q, les infections à entérovirus, les fièvres typhoïdes, la tularémie et la trichinellose.*»
« *On note également une tendance pour les méningites aseptiques virales, les gastro-entérites et les fièvres hémorragiques à hantavirus. À l'inverse, les quatre maladies infectieuses qui ne semblent* ***pas concernées par la variabilité climatique*** *sont* ***la rougeole, la tuberculose, les hépatites A et les shigelloses****.* ».

Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse

Deux protéines-clés du « bon » fonctionnement des muscles squelettiques

La position des noyaux cellulaires dans les fibres musculaires joue un rôle important dans le fonctionnement correct des muscles squelettiques, ou à l'inverse dans certaines faiblesses musculaires. C'est ce que montre une équipe Inserm (Institut de Myologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie), dans une étude publiée dans *Nature* le 18 mars.
Sous le contrôle du système nerveux, les muscles squelettiques sont constitués de fibres musculaires cylindriques, avec une multitude de noyaux périphériques. **Comment ces noyaux se positionnent-ils en périphérie dans ces fibres ?**
Une équipe franco-américaine a identifié, chez la drosophile et la souris, **deux protéines impliquées dans le positionnement de ces noyaux en périphérie** : la protéine Kif5b, de la famille des kinésines (moteurs moléculaires), et la protéine MAP7, qui permet le mouvement des organelles dans la cellule. Leurs résultats sont publiés sous forme de « Lettre » dans la revue *Nature* du 18 mars.
Les chercheurs ont d'abord **fait muter les gènes codants les protéines MAP7 et Kif5b** chez la drosophile. En étudiant ensuite le développement de l'embryon, ils ont observé que **les noyaux ne s'alignaient pas correctement dans les fibres musculaires.**
« *La présence de MAP7 est exigée pour le positionnement des noyaux dans les fibres musculaires chez la drosophile comme chez les mammifères* », précise Edgar Gomes, co-auteur de ce travail.
Le positionnement des noyaux dans les fibres implique non seulement cette protéine MAP7, mais aussi son interaction avec le moteur moléculaire : la kinésine Kif5b. Une mutation de ces protéines affecte seulement la position des noyaux dans les fibres musculaires.
L'étude suggère que **MAP7 se lie à Kif5b pour favoriser le positionnement des noyaux.** « *Ces protéines agissent génétiquement et physiquement ensemble. Leur lien physique est nécessaire pour le positionnement correct des noyaux, qui permet le bon fonctionnement du muscle* », souligne le chercheur.
Les maladies musculaires, qui entraînent une faiblesse au niveau des fibres, peuvent être associées à **un défaut d'alignement des noyaux cellulaires.** L'équipe d'Edgar Gomes montre qu'en replaçant correctement les noyaux, **le muscle redevient fonctionnel.**
« *Nous suggérons qu'en* ***corrigeant les défauts de positionnement des noyaux musculaires*** *chez* ***des patients atteints de myopathies,*** *les malades pourraient voir leur fonction musculaire s'améliorer* », conclut Edgar Gomes.

« Une NOUVELLE CLASSE DE MOLECULES pourrait permettre d'ERADIQUER l'infection par le VIH»

Plusieurs stratégies sont développées en vue de permettre aux patients vivant avec le VIH de s'affranchir durablement de leurs traitements. Le point avec l'ANRS et Pr Christine ROUZIOUX, responsable du laboratoire de virologie à l'hôpital Necker (Paris) et d'un laboratoire de recherche (lEA 3620) à l'université Paris Descartes

Quels ont été les points forts de la 19ème Conférence internationale sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI), qui s'est tenue du 5 au 8 mars à Seattle (USA) ? C'est la première fois qu'autant de présentations étaient consacrées à la persistance du VIH dans l'organisme, à sa latence dans des « cellules réservoirs ». Nous savons que le virus se réfugie dans les lymphocytes et macrophages de nombreux tissus, où il devient inaccessible au système immunitaire, mais aussi aux antirétroviraux « classiques ». L'enjeu est de taille : si l'on parvenait à éliminer ces réservoirs – ou du moins à les maintenir à très « bas bruit » – le patient serait guéri et pourrait s'affranchir de tout traitement, alors qu'aujourd'hui les patients doivent prendre leur traitement à vie ! Les antiviraux classiques (ceux des trithérapies) bloquent la production du virus par les cellules infectées, mais ils sont incapables de s'attaquer au génome viral intégré dans le chromosome cellulaire. C'est pourquoi ils sont impuissants à éradiquer le virus, même en cas de traitement prolongé plus de 30 ans. Un traitement très précoce parvient certes à diminuer le réservoir viral dans l'organisme. Mais il laisse persister un réservoir très diffus dans les ganglions, les poumons et les reins, notamment.

Une stratégie innovante, visant à éradiquer ce réservoir viral, a été présentée à la CROI. Sur quoi se fonde-t-elle ? Cette stratégie n'en est qu'à ses balbutiements, mais elle ouvre une porte sur une nouvelle classe de molécules qui pourraient permettre d'éradiquer l'infection – ou de la maintenir à très bas niveau. L'idée ? Faire appel à une molécule qui parvient à atteindre le génome viral intégré dans le chromosome cellulaire : un inhibiteur d'histone désacétylase, déjà utilisé dans certains cancers du poumon. En inhibant l'acétylation des histones, cette molécule « débobine » la chromatine compactée dans le noyau cellulaire. Elle active alors les LTR (*long terminal repeat*), ces séquences répétées de nucléotides qui encadrent le génome viral, lui permettant de s'insérer dans le chromosome des cellules infectées. Cette activation des LTR déclenche la transcription des gènes viraux, puis la production et la libération de particules virales. Avec deux conséquences : ainsi activée, la cellule infectée meurt. Et les particules virales libérées perdent leur pouvoir infectieux, parce qu'elles sont sous le contrôle des antirétroviraux co-administrés aux patients.

Où en est le développement de cette stratégie ? Un essai australien de phase II est en cours (Sharon Lewin et al) sur 7 patients vivant avec le VIH. Ceux-ci ont été traités avant le stade sida par cet inhibiteur d'histone désacétylase. Les premiers résultats d'efficacité sont attendus en juillet, lors du Congrès international sur le sida à Washington. Les NIH investissent de très gros moyens sur cette question des réservoirs du VIH. De son côté, le Pr Françoise Barré-Sinoussi – qui prendra en juillet la direction de l'IAS (International AIDS Society) – porte un projet « HIV Cure ». En France, une action coordonnée « Réservoirs du VIH » est également développée par l'ANRS. Dans ce cadre, un essai est en cours, l'essai OPTIPRIM (*voir plus loin*). Enfin, l'ANRS devrait prochainement signer un accord de coopération avec les NIH sur ce thème. Mais pour accélérer les progrès, les industriels devront collaborer avec la recherche académique !

Quels espoirs fonder sur cette approche innovante ? Et quels en sont les freins ? D'ici à 5 ans environ, on espère établir « la preuve du concept » du bien-fondé de cette stratégie. Toutefois cette approche soulève un problème éthique non résolu : est-il légitime d'administrer à des patients qui vont bien, même s'ils sont séropositifs, un activateur de gènes qui peut s'avérer relativement toxique ?

La persistance d'un tout petit réservoir viral peut-elle permettre, chez certains patients vivant avec le VIH, d'arrêter les traitements antirétroviraux ? Nous savons aujourd'hui que le maintien d'un tout petit réservoir viral laisse au système immunitaire, dans certains cas, la capacité de contenir à lui seul le virus. Notre équipe a mis en évidence le cas des « patients VISCONTI », dans une étude ANRS dont les premiers résultats ont été publiés en 2010 (Hocqueloux L. et al, AIDS). Ces patients ont été traités par une trithérapie « classique » très précocement (moins de 10 semaines après la primo-infection), pendant plusieurs années (3 ans en moyenne). Puis ils ont interrompu leur traitement. Plusieurs années après cette interruption (parfois plus de 7 ans, avec une médiane de plus de 5 ans), leur charge virale reste indétectable et leur niveau de lymphocytes CD4 élevé, sans aucune reprise des traitements.

Ces patients VISCONTI sont-ils nombreux ? Ils sont aujourd'hui au nombre de 17 inclus dans la cohorte, soit 15% à 20% de l'ensemble des patients traités très tôt puis ayant interrompu leur traitement. Le niveau de réservoir viral de ces patients est très faible, tout comme celui des « ELITE contrôleurs » : ces individus qui parviennent à contrôler le VIH plus de 8 ans après le début de l'infection sans jamais avoir été traités. Pour autant, les sujets VISCONTI n'ont pas de fonds génétique protecteur connu, contrairement aux « ELITE contrôleurs » - dont la moitié sont porteurs des locus HLA B27 ou HLA B57. Pour explorer plus loin l'intérêt de cette approche, nous avons lancé l'étude OPTIPRIM en avril 2010 : il s'agit d'administrer une quadri- ou pentathérapie aux patients dès la primo-infection. Ils seront traités 2 ans puis leur traitement sera arrêté : parviendra-t-on à obtenir un contrôle viral après cette interruption ? L'étude a déjà inclus 100 patients.

Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse

INFORMATION :

Une soirée spéciale bioclinord « PRE ANALYTIQUE » :

Etude de la stabilité dans le sang de paramètres de Biochimie, Hormonologie et Hématologie

aura lieu le Jeudi 12 Avril 2012 à la Faculté de Pharmacie de Lille.

Elle sera animée par le Dr Christiane ODDOZE (Biologiste – Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille) et avec le partenariat de la société BD.

Pour toute inscription, merci d'envoyer un mail à contact@bioclinord.com

Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse@Presse

Avec nos sentiments dévoués.