HÉPATITE ALCOOLIQUE

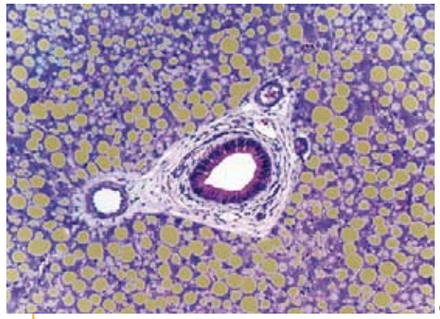
Pour une greffe précoce

© ROGER HARRIS/SPL/PHANIE

En rouge, le foie

Face à une hépatite alcoolique sévère avec un pronostic vital engagé, une seule réponse : la greffe. Réalisée avant les six mois d'abstinence obligatoire, elle augmenterait considérablement les chances de survie.

Faut-il continuer d'exiger une abstinence d'alcool de six mois avant de pratiquer une transplantation de foie chez un patient atteint d'hépatite alcoolique ? Entre 2005 et 2010, les spécialistes de sept centres de transplantation en France et Belgique ont testé une autre solution : greffer les patients sans attendre ce délai. « *Dans un contexte de pénurie de greffons, et face à une maladie qui est vue comme " auto-infligée ", cette durée permet d'ordinaire de sélectionner des candidats déterminés à arrêter l'alcool, mais aussi d'éviter une transplantation chez ceux dont la fonction hépatique s'améliore spontanément* », précise Philippe Mathurin (☛), du service Maladies de l'appareil digestif de l'hôpital Claude-Huriez de Lille. Problème : lorsqu'une hépatite alcoolique est diagnostiquée, elle est déjà à un stade avancé. « *Elle se révèle subitement, avec l'apparition d'une jaunisse, et elle peut prendre une forme sévère qui nécessite l'administration de corticoïdes pour aider à la récupération de la fonction hépatique* », décrit le spécialiste. Grâce à ce traitement, le taux de mortalité précoce diminue de 30 % à 15 %. Mais certains malades n'y répondent pas et ont un risque de décès entre 70 et 80 %. « *Les récents progrès de modélisation permettent de prédire la mortalité dès le 7e jour du traitement chez les patients réfractaires. On a donc réfléchi sur l'application stricte de la règle de six mois d'abstinence chez ces malades à faible probabilité de survie à l'issue de cette période.* » Pour eux, la greffe reste alors la seule option. « *Il y a des personnes qui, au bord du précipice, prennent clairement la décision de changer leurs habitudes. Mais la maladie ne leur en laisse souvent pas le temps. En 2005, la réunion de consensus composée de médecins et représentants de la société civile a recommandé l'évaluation de la transplantation précoce chez des patients qui ne répondaient pas à la corticothérapie.* » C'est ainsi que les sept centres impliqués ont réalisé 26 de ces greffes précoces. Au cœur du processus, une sélection drastique a été mise au point à l'issue de laquelle par exemple seuls 2 % des patients du centre de Lille étaient éligibles. Elle a notamment pris en compte une volonté très affirmée du malade à sortir de l'alcoolisme, ainsi que la forte présence d'un entourage familial et social à ses côtés. « *Nos résultats sont clairs*, résume Philippe Mathurin. *Ils suggèrent qu'une transplantation en procédure accélérée pourrait être proposée chez des patients hautement sélectionnés. Leur taux de survie à deux ans est multiplié par 3, et la plupart restent abstinents après la greffe.* » L'algorithme décisionnel mis au point pour identifier les personnes à même d'être greffées pourrait d'ores et déjà faire partie de nouvelles recommandations. Reste une étape décisive à franchir : reproduire cette étude à plus grande échelle. Déjà 24 centres français de transplantation ont répondu présents. ■ **Alice Bomboy**



© STEVE GSCHMEISSNER/SPL/PHANIE

La présence de vacuoles de graisse (en blanc) indique la perturbation des cellules du foie par une hépatite alcoolique.

« Une transplantation qui améliore le taux de survie »

☛ **Philippe Mathurin :** unité 995 Inserm/Lille 2, Inflammation : mécanismes de régulation et interactions avec la nutrition et les candidoses

P. Mathurin, *et al. The New England Journal of Medicine*, 10 novembre 2011 ; 365 : 1790-1800

Anti-inflammatoire et anti-oxydant, un cocktail efficace

L'hépatite alcoolique sévère est associée à un déficit en capacité anti-oxydante du foie, liée à l'inflammation des tissus. Eric Nguyen-Khac (☛) et les chercheurs du Groupe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances ont ainsi évalué les effets du traitement à base de corticoïde, anti-inflammatoire classique, doublé d'un traitement anti-oxydant, à base de N-acétylcystéine. Résultat : le risque de décès à un mois des patients ayant bénéficié de la double thérapie est significativement plus faible que pour ceux qui ont reçu la seule corticothérapie (8 % contre 24 %).

www.inserm.fr/espace-journalistes

☛ **Eric Nguyen-Khac :** équipe Inserm ERI 24, CHU d'Amiens

E. Nguyen-Khac, *et al. The New England Journal of Medicine*, 10 novembre 2011 ; 365 : 1781-1789

Prématurés

Le lait maternel incontournable

© S. TEUTSCH / LOOKATSCIENCES

Les enfants nés prématurément ont tout à gagner à être allaités. Une étude sur l'épidémiologie périnatale et le handicap de l'enfant, à laquelle a participé l'équipe de Catherine Arnaud (☛) à Toulouse, montre que des enfants nés avant 32 semaines de grossesse prennent plus de poids et plus vite s'ils sont allaités que s'ils reçoivent du lait pasteurisé issu de donneuses. Dans le premier cas, ils prenaient en moyenne 19,3 g/kg/jour contre 11,7 pour les autres. Les auteurs rappellent à cette occasion que le lait produit par les mères d'enfants prématurés est plus riche en protéines, sodium et chlore que celui des autres mères. **A. R.**

☛ **Catherine Arnaud :** unité 1027 Inserm/Toulouse 3, Épidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps

N. Montjaux-Régis *et al. Acta Paediatrica*, décembre 2011 ; 100(12) : 1548-54

Prévention VIH

La prophylaxie « à la demande »

Existe-t-il d'autres solutions que les modes classiques de protection (gels, préservatifs...) qui fonctionnent parmi la population gay ? C'est ce que va tenter d'identifier l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) en lançant, en 2012, l'essai Ipergay. Son but ? Évaluer, chez des hommes séronégatifs ayant des rapports homosexuels fréquents sans préservatif avec des partenaires occasionnels, l'efficacité d'une méthode de protection « à la demande ». Celle-ci, baptisée PPrE (prophylaxie pré-exposition) consiste à prendre des antirétroviraux préventifs, pendant et/ou après un rapport à risques. L'enquête d'acceptabilité qu'ont menée l'association AIDES et l'Inserm est encourageante : 40 % des homosexuels interrogés se déclaraient prêts à participer à cette étude, dont la première étape sera lancée à Paris, Lyon et Montréal auprès de 300 personnes. **A. B.**

N. Lorente *et al. AIDS Care*, 15 novembre 2011 (en ligne)

© SYRED ANDREW/S.P.L./COSMOS

Fécondation

Le bon côté des leucocytes séminaux

Les globules blancs présents dans le sperme - la leucocytospermie - sont-ils les ennemis ou les bons Samaritains de la fécondation ? Virginie Barraud-Lange (☛) et ses collaborateurs se sont penchés sur la question en analysant les données de sept ans de programme de reproduction assistée. Surprise : la présence de leucocytes dans le sang entraîne des taux de fertilisation et de gestation significativement plus importants que lorsqu'une leucocytospermie n'est pas signalée ! Cette découverte va à l'encontre de précédentes expériences réalisées *in vitro* : le rôle délétère, et non pas protecteur, des leucocytes vis-à-vis du sperme, y avait été mis en évidence. A. B.

☛ **Virginie Barraud-Lange :** unité 1016 Inserm/Paris 5, Institut Cochin

V. Barraud-Lange *et al. Fertility and Sterility*, décembre 2011 ; 96 (6) : 1315-19

TROIS SOUS-TYPES DE DYSPRAXIE IDENTIFIÉS

Marche tardive, difficulté à faire du vélo, à s'habiller sont quelques-uns des symptômes de la dyspraxie comportementale, caractérisée par une difficulté à exécuter des mouvements coordonnés. Cette pathologie du développement de l'enfant, rarement repérée avant l'âge de 8 ans, est d'autant plus difficile à diagnostiquer que les signes cliniques et les symptômes marqueurs de ce trouble n'avaient jusqu'alors pas été explorés dans toutes leurs dimensions, neuromotrices, neuropsychomotrices, psychologiques et neurocognitives. L'équipe de Laurence Vaivre-Douvret (☛), elle, vient d'identifier trois sous-groupes, fondés sur des symptômes différentiels (déficience idéomotrice, visuo-spatial et/ou visuo-constructive, association des deux). **A. B**

☛ **Laurence Vaivre-Douvret :** unité 669 Inserm/Paris 5, Trouble du comportement alimentaire de l'adolescent

L. Vaivre-Douret *et al. Developmental Neuropsychology*, juillet 2011 ; 36(5) : 614-43

© AFP PHOTO / JOHANNA LEGUERRE

Aide alimentaire

L'équilibre en question

Plus de 740 000 personnes bénéficient chaque année de l'aide alimentaire. Cette assistance est-elle seulement un appoint de nourriture ? Cet apport est-il équilibré nutritionnellement ? C'est ce qu'ont étudié Serge Hercberg (☛) et ses collègues, grâce à l'enquête ABENA (Alimentation et état nutritionnel des bénéficiaires de l'aide alimentaire), menée entre 2004 et 2005 à Paris, Marseille, Dijon et en Seine-Saint-Denis. Selon eux, la dépendance à cette assistance est sous-estimée. Plus de 70 % des bénéficiaires l'utilisent en effet comme source première de nourriture. Plus inquiétant, seuls 9,2 % consomment assez de produits laitiers, et 1,2 % seulement assez de fruits et légumes. L'enjeu est donc de taille : améliorer la diversité et la qualité des denrées distribuées dans ces centres, alors qu'ils dépendent surtout des dons de particuliers et de l'animation de volontaires. **A. B.**

☛ **Serge Hercberg :** unité 557 Inserm/Paris 13, Épidémiologie nutritionnelle

K. Castetbon *et al. Journal of Human Nutrition and Dietetics*, décembre 2011 ; 24 : 560-571

Corps médical

Des patients pas très confiants

Coup dur pour les chercheurs et les médecins. Informer les patients inclus dans des essais cliniques sur les résultats ne permet pas de gagner leur confiance. À l'hôpital de la Timone à Marseille, une équipe de l'Inserm (☛) a en effet évalué le niveau de confiance envers la recherche et le corps médical de 107 patientes atteintes d'un cancer du sein au moment de leur inclusion dans un essai. À l'issue de celui-ci, les chercheurs ont envoyé à la moitié d'entre elles un courrier afin de leur faire part des résultats alors que l'autre moitié n'a rien reçu, puis ils ont réitéré le test initial. Les résultats ne montrent aucune amélioration avant et après l'essai, avec ou sans courrier. Efforts à poursuivre… A. R.

☛ Unité 912 Inserm/Aix-Marseille 2, Sciences économiques et sociales, systèmes de santé, sociétés

J. Mancini *et al. Clinical Trials*, 20 novembre 2011 (en ligne)

Régime

L'efficacité prédite par les gènes

© BURGER/PHANIE

Maigrir entraîne chez certaines personnes une modification du métabolisme et de l'expression des gènes dans les cellules adipeuses. Ce phénomène semble être prédictif du succès à long terme de leur régime. C'est en tous cas ce que montre une étude européenne, DiOGenes, à laquelle ont collaboré plusieurs équipes Inserm. Les chercheurs ont soumis 40 femmes obèses ou en surpoids à un régime hypocalorique pendant 2 mois et ont surveillé l'expression de leurs gènes dans les cellules adipeuses avant et après la diète. Toutes les femmes ont perdu au moins 8 % de leur poids initial mais 6 mois après, certaines d'entre elles avaient quasiment tout repris alors que d'autres étaient restées au poids obtenu. Les analyses montrent que ces dernières sécrétaient moins d'insuline en réponse à un test de tolérance au glucose et que l'expression de leurs gènes avait évolué en faveur d'une meilleure régulation du métabolisme lipidique. Autant de marqueurs prédictifs probables du maintien de la perte de poids à long terme. A. R.

D. M. Mutch *et al. American Journal of Clinical Nutrition*, décembre 2011 ; 94(6) : 1399-1409

MUCOVISCIDOSE

Le bout du tunnel ?

Alors que les traitements habituels se contentent de pallier les symptômes, un nouveau médicament, l'ivacaftor, prouve aujourd'hui son efficacité à guérir la mucoviscidose.

Avec 1 naissance sur 4 200 concernée, la mucoviscidose est finalement la plus fréquente des maladies génétiques rares. À l'origine, une mutation sur un gène codant pour des canaux, des « pores », présents à la surface de nombreuses cellules. Pas ou peu fonctionnels, ils causent l'apparition de sécrétions importantes, un mucus visqueux, d'où le nom donné à cette pathologie. Sur le long terme, il entraîne l'obstruction des voies digestives et respiratoires, un phénomène caractéristique de la maladie. Mais il est difficile de traiter cette affection car il n'y a pas une, mais plusieurs mucoviscidoses. « *Il existe plusieurs mutations possibles et donc plusieurs maladies,* souligne Isabelle Sermet-Gaudelus (☛), du Centre de recherche Croissance et signalisation à l'hôpital Necker à Paris. *Les patients atteints d'une même anomalie génétique peuvent exprimer la maladie de manière plus ou moins prononcée.* » Comment alors trouver un traitement efficace ? En ciblant, à chaque fois, une mutation particulière.

© ASTIER/BSIP

Test de la mucoviscidose pratiqué sur un nouveau-né

Et c'est ce que fait l'ivacaftor avec la mutation G551D qui touche 1,6 % des malades mais se place au 3e rang en termes de fréquence. Très répandue dans les populations celtes, elle entraîne un dysfonctionnement de la protéine formant les pores. Testé dans un essai en double aveugle (🔑) sur 167 patients de plus de 12 ans, le médicament expérimental des laboratoires américains Vertex vient de prouver son efficacité au terme d'un essai clinique de phase 3, dernière étape avant sa mise sur le marché. Après 48 semaines de traitement, les patients qui ont reçu l'ivacaftor ont en effet vu leur capacité respiratoire augmentée de 10,6 %, pris du poids et connu deux fois moins d'épisodes d'exacerbation de la maladie. Une réelle amélioration des symptômes, donc de leur qualité de vie… le tout sans effets secondaires majeurs. Le mécanisme de ce traitement demeure pourtant mal expliqué. Politique du secret ou méconnaissance ? Une chose est certaine : « *Il permet aux pores de s'ouvrir mieux et plus longtemps, et donc de les rendre plus fonctionnels. Ce médicament est dit potentiateur* », explique Isabelle Sermet-Gaudelus. La chercheuse a suivi plusieurs patients dans le cadre de cet essai clinique. Ainsi aux premières loges, elle a rapidement remarqué son efficacité : « *C'est la première fois qu'un effet moléculaire avec un réel bénéfice clinique est prouvé. Toutefois, il faudra probablement encore attendre au moins 2 ans avant sa mise sur le marché en Europe, d'autant plus qu'une validation aux États-Unis est encore attendue* », tempère-t-elle.

Alors que d'autres médicaments, concernant des mutations différentes, sont dans des phases d'essais cliniques moins avancées, l'ivacaftor, devant ce succès et grâce à son potentiel, pourrait également être testé sur d'autres mutations, plus fréquentes avec, espérons-le, d'aussi bons résultats à la clé. ■ Gaël Estève

Essai en double aveugle

Essai dans lequel ni les patients ni les médecins ne savent qui prend le candidat-médicament ou le placebo.

☛ Isabelle Sermet-Gaudelus : Unité 845 Inserm/Paris 5

1/50

C'est la proportion des décès dus à un suicide en France. Révélé par le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* du 13 décembre 2011, ce chiffre inquiétant s'accompagne de beaucoup d'autres : sur les 27 000 personnes interrogées pour cette étude, 4 % avaient eu des pensées suicidaires durant l'année. Et 7,6 % des femmes ainsi que 3,2 % des hommes avaient déjà fait une tentative de suicide au cours de leur vie. Alors que les trois quarts des suicides sont le fait des hommes. Un apparent paradoxe qui s'explique par les méthodes plus meurtrières qu'ils emploient. Lancé en septembre 2011, le programme national d'actions contre le suicide pourra s'appuyer sur ces résultats pour orienter ses actions. J. C.

Antalgiques

À chacun son chemin

Le mode d'action du paracétamol, l'un des antalgiques les plus prescrits au monde, reste mal compris. Il semble cependant agir, entre autres, au niveau de la moelle épinière. La douleur y est transmise par différents médiateurs tels que la sérotonine, la noradrénaline, la dopamine et les opiacés. Des chercheurs du centre d'investigation clinique de Clermont-Ferrand (☛) ont donc légitimement estimé que son effet antalgique pouvait être véhiculé par le système opioïde. Pour le vérifier, ils ont bloqué cette voie avec de la naloxone et observé si le paracétamol était toujours efficace chez des volontaires sains. C'était le cas. Preuve qu'il n'utilise pas la voie opioïdergique pour réduire la douleur. Les voies du paracétamol restent donc impénétrables. A. R.

☛ CIC 501 Inserm/Clermont-Ferrand 1

G. Pickering *et al. Fundamental & Clinical Pharmacology*, 17 novembre 2001 (en ligne)

Ophtalmologie

Nouveau bon point pour les omégas

© CORDELLIA MOLLOY/S. P. L./COSMOS

Les acides gras oméga-3 et oméga-6 continuent de faire parler d'eux. Cette fois, ils ont montré leur efficacité dans la réduction de l'inflammation en cas de sécheresse des yeux. Des chercheurs de l'Institut de la vision (☛) ont testé ces nutriments chez des patients souffrant de syndromes secs oculaires, une affection qui provoque douleurs et démangeaisons et qui peut brouiller la vision. Après ingestion quotidienne de trois comprimés enrichis en oméga-3 et oméga-6 pendant trois mois, la sécrétion d'HLA-DR, facteur d'inflammation impliqué dans la pathologie au niveau de la conjonctive, avait nettement diminué. A. R.

☛ Unité 968 Inserm/Paris 6

F. Brignole-Baudoin *et al. Acta Ophtalmologica*, 2011 ; 89 : e591-e597