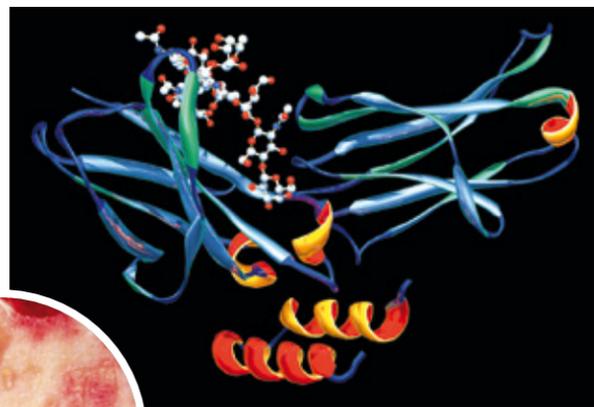


PEMPHIGUS

Le coup de grâce du rituximab

Cette maladie auto-immune (♀) de la peau vient enfin de trouver un traitement efficace à long terme, le rituximab. Chez les patients qui en souffrent, ce médicament permet non seulement d'éliminer les lymphocytes responsables de la maladie, mais aussi de reprogrammer le stock de certains globules blancs.



Le pemphigus (à gauche), traité grâce à un anticorps monoclonal, le rituximab (ci-dessus)

Avec un ou deux cas par million d'habitants en France, le pemphigus est une maladie rare très handicapante qui touche la peau et les muqueuses, avec des lésions de type bulles ou croûtes. En cause : des cellules importantes du système immunitaire, les lymphocytes B, qui, pour une raison encore inexpliquée, se mettent à fabriquer des anticorps dirigés contre des protéines - les desmoglénines 1 et 3 - qui lient ensemble les cellules de l'épiderme. Désolidarisées, celles-ci laissent passer du liquide et de larges cloques se forment. Contraignant et à l'issue incertaine, le traitement repose sur l'application de pommades ou sur la prise orale de médicaments à base de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. Face à cette impasse, l'équipe de Philippe Musette (♣), de l'unité Inserm de physiopathologie et biothérapies des maladies inflammatoires et auto-immunes à l'université de Rouen, a étudié une nouvelle piste thérapeutique : le rituximab. Utilisé notamment depuis de nombreuses années dans le traitement de certains cancers du système lymphatique (lymphome), il se compose d'anticorps qui détruisent les lymphocytes B. En 2007, les travaux de Philippe Musette ont démontré pour la première fois l'efficacité du rituximab : sur 22 patients atteints de pemphigus récalcitrant, pour lesquels corticoïdes ou immunosuppresseurs se révélaient inefficaces, et traités par cette molécule, 19 ont été en rémission complète à court terme (3 ans). « Nous nous sommes alors demandés si une rémission à plus long terme était envisageable », se souvient Philippe Musette. Hypothèse aujourd'hui confirmée : 11 patients demeureraient en rémission complète près de 7 ans après le traitement. « Plus que le taux de rémission à long terme, c'est l'effet immunologique du rituximab qui nous a surpris. » Après l'élimination des lymphocytes B par le rituximab, et notamment ceux responsables de la maladie, l'équipe a, en effet, observé chez ces patients, au bout de 10 mois, une reprogrammation de leur répertoire de cellules B.

« L'effet immunologique du rituximab nous a surpris, »

On y voit apparaître 3 types de lymphocytes B. Les premiers encore immatures sont dits « transitionnels ». Grâce à la sécrétion d'une molécule particulière, l'interleukine 10, modulant l'action de certains globules blancs (les lymphocytes T auxiliaires), ils entraînent une diminution de la réponse immunitaire face aux desmoglénines. Les deuxièmes, en grand nombre, sont matures et appelés « naïfs », car ils n'ont pas encore été activés par le contact avec un antigène et ne produisent pas d'anticorps spécialisés. Les troisièmes, en faible proportion, sont dits lymphocytes « mémoire ». Ils dérivent de lymphocytes B « naïfs » activés par un antigène. Lors d'une nouvelle rencontre avec celui-ci, la réponse immunitaire sera alors plus rapide, plus forte et plus efficace. L'ensemble, et notamment le ratio modifié entre le nombre de cellules B naïves et

de cellules B mémoire, maintient à un niveau très bas le seuil de lymphocytes B autoréactifs capables de produire des anticorps anti-desmoglénines, et empêche la réinitialisation de l'auto-immunité. L'effet immunosuppresseur du rituximab est ainsi prolongé sur le long terme. « Le mécanisme immunologique découvert ici serait par ailleurs applicable au traitement d'autres maladies auto-immunes, où le système immunitaire se retourne contre les cellules de l'organisme », s'enthousiasme le chercheur.

Quoi qu'il en soit, comme son efficacité est désormais prouvée sur les formes les plus sévères de pemphigus, le rituximab fait actuellement l'objet d'un essai thérapeutique multicentrique sur 90 patients en France. Le but : évaluer son action sur les formes courantes de la maladie. Les résultats sont attendus d'ici un ou deux ans. ■

Véronique Meder

Auto-immunité

Dysfonctionnement des défenses immunitaires d'un organisme, qui se mettent à produire des anticorps contre ses propres cellules et tissus (auto-anticorps).

♣ Philippe Musette : unité 905 Inserm - Université de Rouen, équipe Immunopathologie et thérapies innovantes des maladies articulaires et cutanées

■ N. Colliou et al. *Science Translational Medicine*, 6 mars 2013 ; 175 (6) : p.175ra30

CRISE DE PANIQUE LA LITTÉRATURE MÉDICALE PRISE EN DÉFAUT

Huit patients sur dix atteints de crises de panique sont exclus des essais thérapeutiques portant sur leur trouble ! Pourtant, ils sont volontaires et malades. En cause : les critères drastiques de recrutement des sujets dans ce type d'essai. Ainsi, si une personne présente d'autres symptômes psychiatriques additifs, ce qui est fréquent lorsqu'on souffre d'attaques de panique, elle ne sera pas admise. Selon l'étude menée

par Nicolas Hoertel (♣) du Centre de psychiatrie et neurosciences, à Paris, portant sur 907 patients, les résultats de ce genre d'essais thérapeutiques, établis sur la base de seulement 20 % de la population malade concernée, risquent donc d'être biaisés. Ne reflétant pas la réalité clinique, quelle est alors leur légitimité ? N. C.

♣ Nicolas Hoertel : unité 894 Inserm - Université Paris-Descartes
■ N. Hoertel et al. *Journal of Affective Disorders*, 25 avril 2013 ; 146 (3) : 383-9



Troubles bipolaires Retard au diagnostic

Les troubles bipolaires, anciennement dénommés psychose maniaco-dépressive, se manifestent par une alternance d'épisodes maniaques d'excitation marquée et dépressifs. Malgré une récente médiatisation, cette pathologie, qui peut être très invalidante et stigmatisante, reste souvent méconnue ou mal traitée. Pour la première fois, une étude dirigée par Frank Bellivier (♣), de l'Institut Mondor de recherche biomédicale, avec la fondation FondaMental, a évalué, auprès de 500 patients, le laps de temps entre l'apparition de la maladie et la mise en place du premier traitement approprié avec un stabilisateur de l'humeur. En moyenne : 9 ans et demi. La longueur de ce délai pointe le manque de précision du diagnostic dans ce type de trouble et la possibilité de l'améliorer. N. C.

♣ Frank Bellivier : unité Inserm 955 - Université Paris-Est-Créteil-Val-de-Marne, Psychiatrie génétique, Institut Mondor de recherche biomédicale, AP-HP
■ N. Drancourt et al. *Acta Psychiatr Scand*, février 2013 ; 127 (2) : 136-44



Obésité 6 minutes capitales

L'obésité touche 7 millions de Français. Pour mieux gérer cette véritable « épidémie », l'équipe de Laurent Béghin (♣), de l'unité 995 à Lille, a montré la validité et l'utilité du « test de marche de 6 minutes »,

IMC

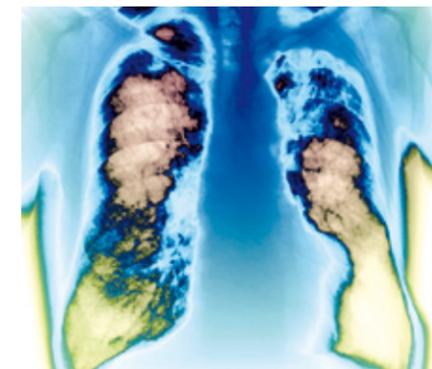
Indice de masse corporelle (poids/ taille²)

au cours duquel la distance maximale parcourue est mesurée, sur une centaine de patients obèses âgés de 7 à 17 ans. Ce test prédictif, simple, pratiqué notamment en surveillance cardiologique, est utilisé pour estimer la consommation maximale d'oxygène chez un individu - un paramètre reflétant

l'intensité de l'effort qui permet de brûler le plus de calories. Associé à l'IMC (♀) du sujet, ce résultat pourrait aider à prescrire des exercices d'amaigrissement adaptés à chacun. M. E.

♣ Laurent Béghin : unité 995 Inserm - Université Lille 2 Droit et Santé, Inflammation : mécanismes de régulation et interactions avec la nutrition et les candidoses
■ J. Vanhelst et al. *Disability & Rehabilitation*, mars 2013 ; 35 (6) : 479-82

De 1 à 93 %



Radiographie d'un cancer de la plèvre

C'est l'écart de survie 10 ans après le diagnostic, selon le type de cancer, d'après une étude collaborative française à laquelle ont participé des chercheurs de l'Inserm (♣). De 1989 à 2007, 427 000 personnes atteintes âgées de plus de 15 ans ont donc été suivies. Ainsi, cette survie n'est que de 1 % pour le mésothéliome pleural (♀) ou 5 % pour le cancer du foie, alors qu'elle atteint 87 % pour le cancer de la thyroïde et 93 % pour celui du testicule. Par ailleurs, pour un même cancer, les femmes ont souvent une survie supérieure à celle des hommes. Les cancers dits de mauvais pronostic (♀) représentent 40 % des cancers chez l'homme et 16 % chez la femme. Tandis que ceux de bon pronostic représentent 52 % des cancers chez la femme et 28 % chez l'homme. Une des explications à cette différence ? L'exposition au tabac et à l'alcool, facteurs à l'origine de cancers à mauvais pronostic, qui est encore actuellement beaucoup plus forte chez les hommes. N. C.

♣ Mésothéliome pleural Tumeur maligne de la plèvre, membrane qui enveloppe les poumons.

♀ Pronostic Il est considéré comme mauvais si la survie à 10 ans est inférieure à 33 % et bon si elle est supérieure à 66 %.

■ Unité 866 Inserm/EPHE - Université de Bourgogne, Lipides, nutrition, cancer
■ Unité 897 Inserm - Université Bordeaux-Segalen, Centre de recherche Inserm épidémiologie et biostatistiques
■ CIC-EC7 Inserm/Université Bordeaux-Segalen, Centre d'investigation clinique, épidémiologie clinique/Essais cliniques Bordeaux
■ Unité 1086 Inserm - Université de Caen-Basse-Normandie, Cancéris et prévention

■ *Survie des personnes atteintes de cancer en France - 1989-2007, étude à partir des registres de cancers du réseau Francim*, INCa, Coll. État des lieux et des connaissances/Épidémiologie, février 2013
■ V. Jooste et al. *International journal of cancer*, 15 mai 2013 ; 132 (10) : 2370-7
■ A. Monnereau et al. *International journal of cancer*, 15 mai 2013 ; 132 (10) : 2378-87