



RECHERCHE Chercheurs et médecins ont su tirer parti du plan maladies rares pour améliorer les traitements.

L'hypertension artérielle pulmonaire, un cas d'école

Le 28 février dernier, les pouvoirs publics annonçaient un deuxième plan maladies rares pour les cinq ans à venir. La décision venait après des mois de tergiversations, alors que le bilan du premier plan (2004-2009) était sans ambiguïté : il a permis de réaliser des progrès très importants en matière d'organisation et de financement de la recherche, de diagnostic et de prise en charge des malades. Mais beaucoup reste à faire pour mettre au point des traitements.

Le cas de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est exemplaire de l'impact qu'a pu avoir le premier plan. Cette maladie, dont l'issue est fatale dans les trois ans suivant son diagnostic, a été identifiée dans les années 1950. Elle a refait parler d'elle récemment, car l'une de ses formes est liée à l'absorption de médicaments anorexigènes : 5 cas liés au Médiator ont été identifiés, mais déjà des épidémies avaient été déclenchées dans les années 1960 par l'Aminorex, puis dans les années 1980 par l'Isoméride de Servier.

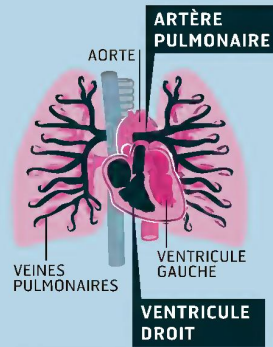
Cette maladie avait donc déjà suscité beaucoup d'intérêt, mais le plan maladies rares a joué un rôle d'accélérateur : aujourd'hui, la survie moyenne des patients à trois ans est de 75 % (contre 25 % avant 1990) et de 60 % à cinq ans (20 % avant 1990). Ils disposent de différents traitements (non curatifs, certes) ou de solutions chirurgicales, et les malades peuvent désormais avoir des enfants.

Banque de tissus

Dès le lancement du premier plan maladies rares, en 2004, l'hôpital Antoine-Béclère de Clamart (Hauts-de-Seine) associé au Centre chirurgical Marie-Lannelongue, a obtenu le label de centre de référence national pour l'HTAP. « La présence sur un même site de différentes disciplines médicales, dont des chirurgiens, et notre capacité à drainer une masse critique de patients - 70 % des patients consultant pour une HTAP - en faisait le candidat idéal », explique Gérald Simonneau, chef du service de pneumologie.

Des moyens supplémentaires ont pu être mobilisés grâce à la labellisation : embauche d'un praticien hospitalier et d'une infirmière spécialisés dans l'HTAP, ainsi que d'un gestionnaire de données. Ce qui a permis la création d'un registre national de l'hypertension artérielle pulmonaire qui a enregistré plus de

L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE



ÉPAISSISSEMENT DE LA PAROI DES VAISSEAUX



VASOCONSTRICTION



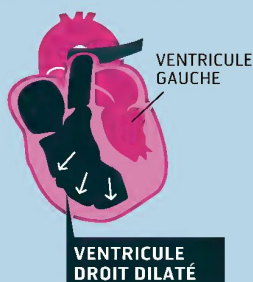
PRÉSENCE DE MICRO CAILLOTS SANGUINS



LA COMBINAISON DE CES TROIS PHÉNOMÈNES PROVOQUE À LONG TERME UN REMODELAGE DE LA PAROI DES VAISSEAUX



L'AUGMENTATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE CONDUIT À UNE DILATATION DU VENTRICULE DROIT EN RAISON DE L'EFFORT À FOURNIR POUR ENVOYER LE SANG AUX POUMONS



À TERME, L'HTAP ENTRAÎNE UNE DÉFAILLANCE CARDIAQUE

IDÉ / SOURCE : HTAP FRANCE

UNE MALADIE GRAVE AUX ORIGINES DIVERSES

L'hypertension artérielle pulmonaire touche au minimum 25 personnes par million d'habitant. Elle se caractérise par une prolifération des cellules de la paroi des petites artères pulmonaires et par leur remodelage jusqu'à obstruction complète. Il en résulte une augmentation de la pression artérielle pulmonaire menant à une défaillance du ventricule droit du cœur, confronté à une résistance trop importante. Sans soin, la survie moyenne des malades n'atteint pas les trois ans après le diagnostic. Celui-ci est, il est vrai, souvent tardif puisque les premiers symptômes sont un banal

essoufflement qui n'évoque pas spontanément une maladie grave. On classe les cas d'HTAP en 4 groupes selon l'origine de la maladie : spontanée, héréditaire, associée à certaines maladies (sclérodermie, sida, drépanocytose...) ou liée à la prise de médicaments. Les anorexigènes dérivés des amphétamines, comme l'Aminorex, ou de type fenfluramine, comme l'Isoméride, ont été responsables dans les années 1960 puis 1990 « d'épidémies d'HTAP ». L'histoire semble se répéter avec le Mediator, pour lequel cinq cas ont déjà été détectés. C. D.

5.000 cas depuis 2005. En accord avec les chirurgiens, une banque de tissus a aussi été progressivement constituée, en lien avec un registre de données médicales et des échantillons sanguins.

Enfin, outre ces nouveaux moyens humains et matériels, c'est la recherche elle-même qui a pu se structurer, aboutissant à la création l'an dernier d'une unité mixte de recherche Inserm - AP-HP - université Paris-Sud intitulée « Physiopathologie de l'HTAP et innovation thérapeutique », que

inhibiteurs de facteurs de croissance vasculaire, vasodilatateurs, anticoagulants... Les avantages d'exclusivité attachés aux médicaments déclarés « orphelins » ont certainement contribué à convaincre les laboratoires de donner une seconde chance à des molécules qui avaient déçu dans leur indication initiale.

Greffe cœur-poumon

Cependant, ces médicaments permettent seulement de freiner l'évolution de la maladie avec comme dernière solution une greffe cœur-poumon. D'où la nécessité de poursuivre la recherche. Un nouvel espoir se porte sur les molécules anticancéreuses. La prolifération de la paroi vasculaire n'est pas, en effet, sans analogie avec celle d'une tumeur. « Cependant, observe Marc Humbert, nous devons être très prudents car il s'agit de molécules très toxiques. »

L'identification en 2000 d'un gène incriminé dans 75 % des cas héréditaires d'HTAP avait attiré l'attention sur cet aspect de la maladie. Il suffit qu'un des parents soit porteur de la mutation pour que la maladie soit transmise, mais elle ne s'exprimera pas forcément même quand les deux parents sont porteurs. Il y a donc seulement risque de transmission, une situation complexe pour les familles qui souhaitent néanmoins avoir des enfants. Une conseillère en génétique a donc été formée pour leur accompagnement, avec une note d'espoir : le premier enfant sain issu d'une famille malade a vu le jour cette année, après recours au diagnostic préimplantatoire. CATHERINE DUCRUET

3 ANS

La durée moyenne de survie sans soins des patients atteints d'HTAP à partir du diagnostic.

dirige Marc Humbert. « Je tiens beaucoup à la seconde partie de l'intitulé, explique-t-il. Car nous transférons en permanence les résultats de nos travaux vers le service de pneumologie pour qu'ils soient validés. C'est le sens même de mon travail de chercheur et médecin. »

Nouveaux traitements

L'identification de trois mécanismes impliqués dans l'évolution de la maladie (l'épaississement des parois vasculaires, la contraction du vaisseau et la présence de microcaillots sanguins) a conduit à tester, puis à adopter des molécules qui avaient déjà été développées pour contrer de tels mécanismes dans d'autres maladies :