

La RECHERCHE MEDICALE sur les maladies des vaisseaux du Foie

Cher Adhérent, Cher Donateur, Cher Correspondant,

Nous avons les yeux tournés en permanence vers la Recherche Médicale, dont nous attendons des miracles pour trouver la cause de nos maladies et surtout ces fameux médicaments destinés à nous guérir. Nous avons tous à l'esprit ces grands événements médiatiques, comme le Téléthon, qui régulièrement informent l'ensemble des publics que nos maladies ne sont pas encore vaincues et qu'il est nécessaire de collecter des fonds pour lancer de nouvelles recherches.

Dans ce numéro spécial, nous avons voulu découvrir ce qu'est concrètement la recherche médicale sur nos maladies rares des vaisseaux du foie.

Pour cela nous avons interviewé :

- Le Dr Pierre-Emmanuel RAUTOU, qui, après la soutenance de sa thèse de science, poursuit ses travaux de recherche sur nos pathologies.
- Le laboratoire de recherche, adossé au centre hospitalier de Beaujon, dirigé par le PR BEDOSSA auquel nous venons d'effectuer notre 1^{er} don de 2000 €.
- L'équipe de chercheurs qui a découvert le marqueur JAK2
- Le PR Dominique VALLA, coordinateur du centre de référence des maladies vasculaires du foie.
- Sandrine et Martine, deux malades et Eric, un de leurs proches.

Dans la recherche médicale, la collecte des informations sur les malades est également vitale et dans cet objectif le protocole EN-Vie a été mis en place au niveau européen.

Nous n'avons pas voulu être exhaustifs dans cette présentation. Nous désirons, simplement, nous donner les moyens de comprendre les rouages de la recherche médicale et d'en extraire des thèmes de réflexion pour notre association.

Nous en débattons à notre prochaine Assemblée Générale qui se tiendra le samedi 13 octobre 2007 à la bibliothèque d'Abrami de l'hôpital Beaujon (92 Clichy).

Bien cordialement à vous tous,

Pour l'équipe

La Présidente
Martine TOURON

La Recherche et les Post-doctorants

Rencontre avec le Docteur Pierre Emmanuel RAUTOU

AMVF- Qu'est-ce qu'un post doctorant ?

Dr RAUTOU - C'est une personne qui poursuit ses travaux de recherche après la soutenance de sa thèse de science.

Le cursus scientifique (science fondamentale) suit le système LMD : Licence (bac + 3 ans) -> Master (bac + 5 ans) -> Doctorat (bac + 8 ans).

Jusqu'en 1^{ère} année de master il s'agit majoritairement d'enseignements théoriques. A partir de la 2^e année de master, l'essentiel du temps est consacré aux travaux de recherche. Le doctorat dure 3 années et se conclut par la soutenance de la thèse. Une fois la thèse validée, beaucoup poursuivent leurs recherches dans le cadre de « post-doctorats ». Il s'agit de statuts précaires, puisque les financements sont obtenus sous forme de bourses attribuées chaque année.

Les médecins peuvent interrompre leur cursus médical pour diversifier leur formation en effectuant une (master) ou plusieurs années (master puis thèse) de recherche scientifique.

AMVF : Comment percevez-vous le financement de la recherche médicale ?

Dr RAUTOU - La recherche médicale présente 2 aspects, l'un matériel l'autre humain.

L'aspect matériel : La recherche coûte très cher. Par exemple, pour un seul anticorps, il faut compter plusieurs centaines d'euros et il faut plusieurs dizaines d'anticorps pour un seul projet. De plus, il y a une compétition internationale importante, si bien que pour être « dans la course » il faut avoir des équipements de pointe.

Pour certains laboratoires de recherche ayant une activité importante, les financements attribués par l'état ne permettent de couvrir que quelques mois de l'année. Pour pouvoir continuer à travailler, des collaborations avec les laboratoires industriels sont parfois nécessaires.

L'aspect humain : L'efficacité est nettement renforcée si les moyens financiers permettent d'employer des techniciens pour aider à effectuer les manipulations. Plus il y a de techniciens, plus les manipulations et les résultats progressent vite. Ainsi, le chercheur peut se dégager du temps pour l'exploitation de ses résultats, la réflexion et le développement de nouveaux projets.

AMVF : A votre avis, quels sont les freins à la recherche médicale par des post-doctorants ?

Dr RAUTOU – 2 freins principaux :

- Le Statut précaire : Tous les ans, les demandes de bourse se font au mois d'avril, et les réponses ne sont données qu'en septembre-octobre, ce qui fait donc 6 mois d'incertitude quant à l'avenir.

De plus, les post-doctorants changent souvent de laboratoire. C'est un bien pour la formation, mais chaque fois ils restent dans le doute quant à l'obtention d'un poste pour l'année suivante.

Avant d'avoir un poste de titulaire, certains doivent enchaîner les post-doctorats jusqu'à l'âge de 30 voire 35 ans. Beaucoup préfèrent donc stopper la recherche fondamentale et se tourner vers l'industrie où ils auront un contrat stable. Cependant, l'intérêt professionnel dans l'industrie est moindre. En effet, ce n'est pas la compréhension des mécanismes qui est mise en avant, mais l'obtention rapide de produits susceptibles d'avoir une place sur le marché du médicament. Des considérations commerciales entrent aussi donc en jeu.

- Les revenus faibles : Les bourses de recherche ne sont pas très élevées : le post doctorant, qui a au moins 8 années d'études, percevra 1 000 à 1 200 € par mois. Les bourses ne sont pas cumulables.

AMVF : Demain, vous investirez-vous dans la recherche médicale sur les maladies vasculaires du foie et pourquoi ?

Dr RAUTOU – Oui

Au niveau clinique, depuis 25 ans, notamment sous l'impulsion du Professeur D VALLA et de l'équipe d'hépatologie de l'hôpital Beaujon, d'énormes avancées ont été faites dans le domaine des maladies vasculaires du foie à la fois dans le diagnostic, la mise en évidence des causes et dans les traitements. En revanche, la compréhension des mécanismes moléculaires a été moins importante et c'est pourquoi j'aimerais essayer de faire évoluer ce domaine. Il y a peu de recherche fondamentale en cours sur les maladies vasculaires du foie.

En termes de santé publique et d'économie, les autorités sont, bien sûr, plus intéressées par les projets concernant les maladies fréquentes.

Cependant, développer la recherche sur les maladies rares est primordial pour les malades qui sont touchés : il ne faut pas les oublier. De plus, le potentiel d'évolution dans la prise en charge est certainement beaucoup plus vaste pour les maladies mal connues, même si le nombre de personnes concernées est moindre.

Point positif témoignant de la prise de conscience de ce phénomène par les autorités : depuis quelques années, des bourses spécifiques aux maladies rares commencent à se développer.

La Recherche et les Laboratoires Publics

Rencontre avec les Professeurs Pierre BEDOSSA et Valérie PARADIS

Monsieur le Professeur Pierre BEDOSSA, Directeur du laboratoire de physiopathologie hépatique (unité de recherche du CNRS) mène avec le Professeur Valérie PARADIS une étude moléculaire des nodules hépatiques survenant au cours des maladies vasculaires du foie. L'AMVF, désirant être aux côtés de ces chercheurs qui font avancer la science et reculer nos maladies a signé une convention de participation à la recherche médicale et a l'honneur d'apporter sa contribution grâce aux dons versés par ses membres.

AMVF : Qu'est-ce qu'une unité du CNRS ?

Pr. BEDOSSA - A titre d'introduction, je tiens à dire combien nous sommes flattés et honorés que votre association nous ait sollicités pour participer à ces travaux.

D'une façon générale, j'ai la responsabilité d'un laboratoire de recherches qui dépend du centre national de la recherche scientifique (CNRS) qui est un des organismes d'Etat comme l'INSERM qui subventionne en partie ou fait fonctionner des laboratoires de recherches.

Dans cette unité, que je dirige avec Madame Valérie PARADIS, nous avons un certain nombre de chercheurs qui travaillent sur des sujets différents mais qui sont tous centrés sur les maladies chroniques du foie.

Cette unité est actuellement localisée à la faculté de pharmacie de Paris, avenue de l'Observatoire et d'ici quelques mois, les locaux vont être transférés à l'hôpital Beaujon dans le bâtiment ABRAMI pour avoir une interaction beaucoup plus étroite avec le service hospitalier du Professeur VALLA en particulier.

Pour vous donner quelques précisions sur l'unité que je dirige qui s'appelle le laboratoire de physiopathologie hépatique. C'est une unité qui regroupe une trentaine de personnes avec essentiellement des médecins, des scientifiques et des ingénieurs qui s'intéressent aux mécanismes des maladies chroniques du foie : pas uniquement les maladies vasculaires mais également les maladies inflammatoires et les tumeurs.

AMVF : Quels sont vos moyens humains et financiers dans une telle étude ?

Pr. PARADIS (qui dirigera le projet d'étude nodules hépatiques)- Ce projet a pour objectif d'étudier la clonalité des nodules qui se développent au cours des maladies vasculaires du foie. Nous allons sélectionner 30 à 40 cas qui correspondent à des pièces d'hépatectomie donc des résections hépatiques ou des transplantations qui ont été effectuées chez des patients porteurs d'une maladie vasculaire chronique du foie, et sur ces pièces opératoires il existe un certain nombre de nodules hépatiques que l'on a caractérisé du point de vue histologique mais dont on ne connaît pas le comportement biologique : sont-ils bénins ou ont-ils un risque d'évoluer vers une tumeur ?

Afin de mieux connaître le comportement biologique de ces nodules nous ferons des études moléculaires afin de mieux les caractériser et pouvoir prédire leurs potentiels évolutifs.

Pr. BEDOSSA - D'un point de vue pratique, puisque je crois que la question était aussi « quels sont les moyens pour réaliser cette étude » : le chèque que vous nous avez remis va être un élément clef dans la réalisation de ce projet. En parallèle, nous disposons d'un laboratoire qui fonctionne avec des crédits d'investissement et de fonctionnement qui sont régulièrement dotés par le CNRS qui nous aide à la base et au fonctionnement du laboratoire. Nous avons également des personnels ingénieurs et techniciens qui sont salariés par le CNRS qui vont également participer avec Mme Valérie PARADIS à cette étude ainsi qu'une des étudiantes actuellement dans notre laboratoire.

AMVF : Une fois qu'on aura bien compris les mécanismes fins biologiques, qu'envisagez-vous ensuite ?, quels sont les projections d'une telle étude ?

Pr. PARADIS - On espère avec ce type d'étude, pouvoir déterminer quels sont les nodules au sein du foie qui sont capables de dégénérer et d'évoluer vers un cancer du foie. Donc une fois qu'on aura bien identifié ces nodules, on les connaîtra mieux et on pourra les dépister beaucoup plus tôt et en particulier on peut imaginer d'aller les détruire avec des outils radiologiques de destruction percutanée pour éviter qu'ils évoluent dans une étape ultérieure, vers un cancer. C'est donc, pour les dépister plus précocement et donc les empêcher d'évoluer vers un cancer.

Ceci va aboutir sur des outils très cliniques, de diagnostic, de dépistage et même de traitement.

AMVF : Est-ce que cliniquement parlant, il existe des études pour affirmer ou infirmer qu'il existe une possibilité de nodules cancéreux.

Pr. PARADIS - Non, ce qui est bien établi, c'est que les maladies vasculaires du foie, quand elles sont dans un état chronique s'associent au développement de nodule intra-hépatiques. On sait également que dans un certain nombre de cas, heureusement pas très fréquents, certains peuvent évoluer vers un carcinome hépatocellulaire c'est à dire une tumeur maligne. Je crois que toutes les études cliniques vont dans ce sens.

Maintenant, il y a très peu de travaux moléculaires sur ces lésions car se sont des maladies rares et qu'il faut être dans des sites où il y a un recrutement important pour pouvoir les étudier.

AMVF : Avez-vous un objectif de date pour réaliser cette étude ?

Pr. PARADIS - Là nous avons déjà sélectionné tous les cas et commencé à faire les coupes pour micro disséquer ces lésions qui mesurent de 4 mm à 20-25 mm. Il faut dans un premier temps isoler ces micronodules avec un microscope spécial (microdissection). Ça c'est une étape qui est pratiquement terminée, on a sélectionné et pratiquement micro disséqué tous les cas. L'étape suivante consiste à extraire l'ADN de chacun de ces nodules. On va commander les kits très prochainement et une fois l'ADN extrait, nous ferons une étude moléculaire par PCR, on l'on amplifie un gène qui code pour le récepteur des androgènes. Cette expérimentation est assez simple et il reste à interpréter les résultats.

Sur le papier c'est assez facile et cela devrait être rapide. J'espère que dans les 6 mois, 6/8 mois nous aurons fini ce travail.

AMVF : Vous allez faire une publication sur ce travail ?

Pr. PARADIS - Oui, j'espère bien. En sachant qu'après, ce matériel peut servir à d'autres études moléculaires s'il apparaît qu'effectivement il se dessine des nodules complètement bénins qui ne vont pas se transformer et d'autres nodules à risque de dégénérescence. Après c'est un matériel précieux qui peut servir à l'étude d'autres problèmes.

Pr. BEDOSSA - Cette étude fait suite également, à une autre étude faite dans notre laboratoire par Madame Valérie PARADIS il y a déjà 2 ans où là on se plaçait un peu plus en amont c'est-à-dire qu'on cherchait à identifier les gènes qui étaient impliqués dans l'apparition de la fibrose et du remaniement nodulaire dans les maladies vasculaires.

C'est un travail qui a été publié il y a environ 2 ans et qui identifie bien un certain nombre de gènes spécifiques du développement de la fibrose et de la cirrhose dans le cas des maladies vasculaires. Ceux-ci sont un peu différents de ceux associés aux maladies chroniques inflammatoires du foie comme les hépatites.

AMVF : Par contre, vous ne vous occupez pas de triturer ses gènes pour déboucher vers des thérapies ?

Pr. BEDOSSA - Pas encore.

Je pense que c'est uniquement une question d'opportunité. Si éventuellement on arrive un jour à cibler quelque chose qui paraît extrêmement spécifique et à haut potentiel on n'hésitera pas à ce moment là de collaborer ou à passer la main à des équipes ou à des industriels ou à le faire éventuellement nous même. Mais c'est clair que ce sont des étapes successives. Pour le moment on en est à la découverte, à l'explication de mécanismes .

AMVF : Nous vous remercions de cette interview et nous allons passer à la signature de notre convention de recherche.

Pr. BEDOSSA - Je vous remercie à nouveau de nous avoir choisi pour cette aide.

Pr. PARADIS - Comme ce sont des maladies rares, on a du mal à trouver des fonds. Pour un travail sur la fibrose sur la maladie de Budd Chiari, j'avais été financée par la Société francophone de gastro-entérologie et c'est ce qui m'avait permis de faire ce travail. Sinon c'est vrai que lorsqu'on travaille sur le virus C, il est plus simple de trouver de l'argent

AMVF : Dans notre recherche pour les dons, nous nous apercevons que des entreprises ou des organismes sont prêts à donner dans la mesure où on leur présente un projet ficelé avec des étapes, des objectifs ... et qu'ils sont de plus en plus récalcitrants à donner de l'argent, un peu à l'aveugle comme dans la rue on donne 10 €. Ils ont aussi des comptes à rendre.

Est-ce que dans les années à venir, vous seriez prêts à faire un dossier de projet ?

Pr. BEDOSSA - Oui, cela ne pose aucun souci et nous comprenons parfaitement que les organismes donateurs ont eux aussi des comptes à rendre.

Pr. PARADIS - Le travail sur la fibrose est vraiment un travail où on est parti du tissu humain des patients qui ont été transplantés pour maladie de Budd Chiari etc... mais après, nous avons de nombreux outils et du matériel qu'on peut utiliser pour aller in vitro étudier les fonctionnements de ces différentes cellules et cela demande des ressources supplémentaires, qu'on n'a pas encore pu développer car on ne peut pas aller dans tous les sens mais, c'est vrai quand on s'intéresse à ces maladies là, elles

sont vraiment très particulières et ce serait bête de ne pas aller un peu plus profond à l'échelle de la cellule pour étudier les mécanismes car ils sont vraiment très spécifiques.

AMVF : Nous pensons que ce serait intéressant de pouvoir présenter des projets ou des sous projets dans un ensemble de recherche montrant qu'à certaines étapes on ne peut plus progresser car il y a un problème de financement .La constitution de dossiers nous est indispensable car si pour les particuliers, il y a la sensibilité qui intervient, pour les entreprises il faut quelque chose de très concret.

Pr. BEDOSSA - Pr. PARADIS - Il faut que vous vous appuyiez sur des laboratoires de recherches, des travaux en cours et des projets. Nous sommes prêts à répondre à vos demandes. C'est tout à fait dans nos thématiques.

La Recherche et l'équipe découvreuse du JAK2

Rencontre avec le Dr William VAINCHENKER

Le Dr William VAINCHENKER dirige l'unité de recherche du CNRS à l'Institut Gustave Roussy qui est à l'origine de la découverte de la mutation du gène JAK II. Cette découverte concerne la plupart d'entre nous et n'est que le premier pas dans le travail de recherche médicale

AMVF : Quelle est la genèse de cette découverte ?

Dr William VAINCHENKER - L'étude a débuté sur l'observation dans la maladie de Vaquez de l'augmentation des colonies d'érythroblastes.

Le premier argument était alors que le gène JAK II produisait de façon trop importante la kinase responsable de l'augmentation de ces colonies, le séquençage ADN a démontré une mutation qui explique cette hyper production de kinase.

La mutation est alors retrouvée dans 95% des polyglobulies de Vaquez, dans 70% des thrombocytémies essentielles et dans 50% des myélofibroses. On peut la trouver plus rarement en cas de leucémie ou sur certaines anémies avec thrombocytose

AMVF : Quels sont les moyens humains, financiers et matériels qui furent nécessaires ?

Dr William VAINCHENKER - Peu de moyens étaient initialement nécessaires car cette étude portait sur des prélèvements biologiques simples et des techniques standard en terme de recherche biologique.

L'étude a commencé par le travail de thèse d'une étudiante en DEA (relayée par la suite par des Internes en biologie) sous la conduite d'un ingénieur.

Les moyens nécessaires ont augmenté lors de la découverte de la mutation nécessitant des réorganisations internes pour suivre les dossiers. A ce moment l'équipe de recherche n'a reçu aucune aide financière malgré les besoins.

Cette première phase d'étude a duré environ 15 ans.

AMVF : Quels sont les espoirs raisonnables pour les malades ?

Dr William VAINCHENKER - Les espoirs qu'apporte cette découverte, dépendent du type de pathologie, car les traitements qui seront proposés peuvent être à l'origine de certains effets secondaires pour lesquels il faudra mesurer l'impact sur la qualité de vie par rapport à celui de la maladie ou des traitements déjà existants.

Si l'on regroupe les trois pathologies principalement touchées par la mutation JAK II (maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, myélofibrose), cela concerne environ 30000 personnes en France.

A ce jour les premiers tests pré-cliniques se portent sur les inhibiteurs de la kinase produite par JAK II, avec l'objectif de commencer les premiers essais de tolérance des traitements (Phase I) en fin d'année 2007.

Ces inhibiteurs ne sont pas spécifiques et donc peuvent diminuer toutes les lignées de cellules de la moëlle osseuse (globules blancs, plaquettes, globules rouges). Mais par ailleurs il est probable que ce traitement soit à faire sur des périodes plus ou moins longues avec des phases sans aucun traitement.

Il n'existe pour le moment pas de piste pour une réparation définitive du gène muté.

AMVF : Cette découverte vous entraîne-t-elle vers de nouveaux objectifs ?

Dr William VAINCHENKER - Deux grands objectifs :

- Rechercher les autres mécanismes existants dans les syndromes myéloprolifératifs dont la mutation JAK II est négative
- Rechercher les raisons pour lesquelles une seule mutation peut donner des formes différentes de maladie. Existe t'il d'autres mutations associées

AMVF : A votre avis quelles seraient les urgences pour accélérer vos travaux ?

Dr William VAINCHENKER -

- Problème de personnel, notamment en terme de chercheurs titulaires. Le travail de recherche est fait par des post doctorants ou des « thésards » ce qui implique un grand mouvement de personnel et ralentit la recherche car les personnes doivent se former à chaque fois.
- L'étape d'essais des molécules nécessite maintenant un élevage de souris avec la création de souris transgéniques (mutée en JAK II). Cette étape est très onéreuse car il faut des locaux spécifiques, du personnel pour les soins des souris et ce pour plusieurs milliers de souris pendant au moins 1 an. Le coût étant de 8 € par semaine pour 5 souris.

La Recherche et le Centre de Référence des Maladies des Vaisseaux du Foie

Entretien avec le Professeur Dominique VALLA :

Le CRMVF, prévu par le Plan National des Maladies Rares a vu le jour presque en même temps que notre association. Nous avons demandé à son coordinateur, le PR Dominique VALLA de nous éclairer sur le rôle de ce centre dans la recherche médicale sur nos pathologies.

AMVF : Qu'est-ce qu'un Centre de Référence des Maladies des Vaisseaux du Foie ?

PR Dominique VALLA - C'est une équipe multidisciplinaire incluant hépatologues, radiologues, chirurgiens, hématologues, anatomopathologistes. Cette équipe a une expérience particulière dans la prise en charge des sujets atteints d'une maladie des vaisseaux du foie. L'équipe a aussi une expérience en recherche sur les techniques diagnostiques et thérapeutiques, sur la recherche des causes. Elle a aussi une expérience de recherche en laboratoire, sur des modèles animaux des maladies du foie ou sur des prélèvements de sang ou des biopsies de patients. Elle a pour mission de faciliter la prise en charge des patients au plus près de leur lieu de domicile, dans les règles de l'art, en fournissant conseils et aide logistique ou technique aux médecins correspondants locaux. L'équipe a aussi pour mission d'enrichir les connaissances sur ces maladies par ses travaux de recherche et d'en disséminer l'information.

AMVF : Quel est son rôle dans la recherche médicale sur les maladies des vaisseaux du foie ?

PR Dominique VALLA - Son rôle est double.

En premier lieu, il s'agit de collecter le maximum de données individuelles sur les patients atteints de ces maladies. Ces données peuvent être ensuite analysées par des outils informatiques et biostatistiques puissants pour trouver des relations avec des causes, analyser les conséquences, améliorer les outils de prédiction de l'évolution de la maladie, et évaluer les résultats des traitements. Plus le recueil de données est fait d'une façon standardisée et systématique, meilleure est la qualité des résultats des analyses. Idéalement, ce sont les études prospectives qu'il convient de faire. Ces études consistent à décider à l'avance d'un protocole de recueil des données et de traitement appliqué de façon systématique. Elles sont donc très rigoureuses et les conclusions que l'on en tire sont les plus solides. Mais elles sont contraignantes puisqu'elles obligent le patient à se soumettre à des bilans ou des traitements à des dates fixées à l'avance, quoiqu'il arrive. De ce fait, bien des études sur les maladies rares sont en fait rétrospectives : on utilise alors les données disponibles dans le dossier médical. L'inconvénient est un nombre élevé des données manquantes, ce qui amoindrit la qualité des résultats.

En second lieu, le rôle du centre de référence est de collecter et de conserver des échantillons de matériel biologique (sang, moelle osseuse, foie). L'objectif est de pouvoir faire des analyses de ces spécimens soit pour vérifier une hypothèse sur un mécanisme déterminant la maladie ou ses complications ; soit pour effectuer rétrospectivement des tests diagnostiques sur ces échantillons, au fur et à mesure que ces tests sont mis au point. De ce fait, le centre de référence est en contact avec différentes équipes de recherche. Il se peut que lui-même ait une idée qu'il souhaite évaluer. Il se peut aussi qu'une équipe de recherche ayant une idée le contacte pour en évaluer la pertinence sur les échantillons disponibles.

AMVF : Quel est le point de la situation sur les recherches médicales dans le domaine des maladies des vaisseaux du foie ?

PR Dominique VALLA - Cette recherche peut être considérée comme très active compte tenu de la rareté de chacune des maladies vasculaires du foie. Il est encourageant de constater que l'espérance de vie des patients s'est considérablement améliorée au cours des 20 dernières années, et ce grâce à des procédés diagnostiques et thérapeutiques de moins en moins agressifs et risqués.

Le domaine des maladies vasculaires du foie n'intéressait que quelques médecins cliniciens ou chercheurs. Depuis une dizaine d'années ce domaine a pris une extension considérable eu égard au petit nombre de malades concernés. Dans chaque congrès national ou international d'Hépatologie, plusieurs communications scientifiques originales sont présentées sur le sujet. Il n'est aucun grand congrès qui n'organise une séance d'enseignement post universitaire dévolue aux maladies vasculaires du foie, presque à l'égal de sujets comme la cirrhose, les hépatites virales, la maladie alcoolique du foie ou le cancer du foie.

C'est probablement la recherche de laboratoire sur les vaisseaux du foie qui mérite le plus d'attention. Toutefois, il faut bien réaliser que la recherche dans les maladies du foie ne se tronçonne pas en petits segments ayant chacun le nom d'une maladie. Tous les apports de la recherche sur un type de maladie du foie, quelle qu'elle soit, bénéficient aux autres types de maladies du foie. Les recherches sur la fibrose, la régénération, l'hypertension portale, la cirrhose, l'alcool, l'ascite ou le cancer du foie nous ont beaucoup apporté et continueront de le faire. De même que les recherches faites par les hématologues nous sont, et nous serons, d'un grand bénéfice. C'est notre défi que de rester attentif à tout ce qui se fait et pourrait être pertinent pour nos maladies. Ce que l'on peut dire, en revanche, est que la recherche sur la biologie des vaisseaux du foie et leur interaction avec le sang mérite tout notre investissement. Elle aura aussi des retombées pour les autres maladies du foie, non primitivement vasculaires.

AMVF : Quel est le contenu de votre collaboration avec les centres de recherche comme celui du PR BEDOSSA et du PR PARADIS ?

PR Dominique VALLA - Notre collaboration a pour objet de répondre aux questions que nous nous posons, en utilisant le savoir et le savoir-faire de cette équipe dans l'étude des maladies du foie. Nous avons donc centré plusieurs études sur la compréhension des mécanismes cellulaires qui expliquent certaines lésions que nous observions dans le foie de nos patients (fibrose et régénération, tout particulièrement), et qui sont sources de complications. Nous collaborons également dans l'étude des lésions vasculaires du foie qui expliquent une ascite réfractaire dans d'autres maladies (diabète et cirrhose). Nous mettons là en commun d'un côté le matériel recueilli chez nos patients ; et de l'autre, les techniques très sophistiquées que maîtrise l'équipe du Pr Pierre Bédossa et du Pr Valérie Paradis pour l'analyse de ces matériels.

AMVF : Une Base de données Européenne vient d'être construite sur nos spécificités, a. Quels sont ses buts ?

PR Dominique VALLA - Ses buts sont de disposer de la masse de données la plus grande et la plus variée possible pour effectuer les analyses biostatistiques que j'ai mentionnées plus haut. Un peu à la façon dont les météorologues exploitent les données recueillies partout dans le monde pour mieux comprendre et prévoir le climat. En effet, une « masse critique » de données est nécessaire pour que ces analyses puisse détecter les relations qui sont dites « significatives » de celles qui sont seulement dues au hasard.

b. Qui pourra l'utiliser ?

PR Dominique VALLA - Seuls les médecins participant au consortium scientifique, sous la tutelle du conseil de direction (« steering committee ») pourront utiliser ces données. Ils devront pour cela présenter un projet argumenté qui sera soumis à l'évaluation des autres membres du consortium avant toute analyse. Ce projet devra exposer la question à résoudre et les moyens utilisés pour la résoudre, ainsi que les résultats attendus.

AMVF : Quels sont les principaux axes de recherche que le Centre de Référence des Maladies des Vaisseaux du Foie entend promouvoir ?

PR Dominique VALLA - Nos axes de recherche actuels sont centrés sur l'amélioration de la prise en charge clinique des maladies vasculaires du foie

- Etude de la cohorte Européenne EN-Vie Syndrome de Budd-Chiari pour avoir une bonne description de ce qu'est devenue la maladie et son traitement dans les années 2003-2007. Une cohorte est une série de cas consécutivement pris en charge, sans sélection, pour ne pas introduire de distorsion : ce groupe de patients est alors représentatif de l'ensemble des sujets atteints.
- Etude de la cohorte EN-Vie Thrombose portale aiguë, pour déterminer l'efficacité de l'anticoagulation précoce et les facteurs qui prédisent la reperméabilisation ou la non reperméabilisation.
- Etude de l'impact du syndrome de Budd-Chiari sur la grossesse et de la grossesse sur le syndrome de Budd-Chiari.
- Etude du risque de carcinome hépatocellulaire au cours du syndrome de Budd-Chiari, de son dépistage et de son traitement.
- Etude de la veinopathie portale oblitérante : ses causes, ses complications, son traitement.
- En recherche de laboratoire, nous nous intéressons au rôle que des fragments cellulaires circulants, appelés microparticules, pourraient jouer dans la création des lésions hépatiques en interagissant avec les parois vasculaires. Dans le même ordre d'idée, nous nous intéressons au rôle que pourrait jouer l'hyperglycémie (donc le diabète) dans la création de lésions vasculaires du foie. Nous voulons comprendre pourquoi, en cas de maladie sanguine favorisant les thromboses, l'atteinte se porte plus sur les veines hépatiques ou la veine porte plutôt que sur d'autres territoires (jambes, cerveaux, poumons, etc.)

AMVF : Quels seraient les 2 ou 3 leviers à actionner pour développer de manière conséquente la recherche sur les maladies des vaisseaux du foie ?

PR Dominique VALLA - Pour les aspects cliniques, c'est par la participation des malades à un programme de suivi systématique et de prélèvement sanguin qu'un fort impact pourrait être donné. Quand le temps sera venu, et ce n'est pas encore le cas, il faudra tester l'efficacité d'autres médicaments potentiellement plus efficaces, plus sûrs ou plus commodes que ceux qui sont actuellement disponibles. La participation éclairée des patients sera alors cruciale.

Pour la recherche de laboratoire, les aspects financiers sont certainement importants mais l'expérience nous montre qu'ils sont rarement un facteur limitant. La disponibilité des médecins représente un facteur beaucoup plus contraignant en pratique : il faut du temps pour réfléchir, rencontrer des collègues, lire beaucoup, élaborer des protocoles d'étude (équivalents de plans d'expérience) de qualité, et les mener à bien. Dans ce cadre, les bourses permettant à de jeunes collaborateurs de se rendre totalement disponibles pendant une partie de leur cursus me semblent le moyen le plus efficace de promouvoir une recherche ciblée sur les sujets pertinents aux maladies vasculaires du foie.

La Recherche et les Patients & leurs Proches

Discussion avec Sandrine, Martine et Eric

Sandrine et Martine sont deux malades que nous comptons parmi nos adhérents, elles sont toutes les deux à des temps différents de la découverte de leur problème hépatique et ont des pathologies initiales différentes. Eric est un proche qui comme la plupart vivent au quotidien la maladie de sa compagne et les différentes phases.

AMVF : Tout d'abord, qu'évoque pour chacun d'entre vous la Recherche Médicale sur les Maladies Rares ?

Martine - Des personnes qui s'intéressent à notre cas pour trouver des solutions afin de nous guérir. Commencer par alléger notre quotidien, c'est à dire pouvoir vivre le mieux possible quand on a de l'ascite, de grandes fatigues. Pouvoir réduire la fréquence de certains examens comme les prises de sang, alléger la prise de certains médicaments comme l'Interféron ou l'Hydréa.

Sandrine - Rien à ajouter, nous voudrions vivre comme les autres.

Eric - Pour moi la Recherche Médicale sur les Maladies Rares sert à éviter de faire de la médecine de guerre, juste permettre aux gens de rester en vie. C'est essayer de trouver une solution réelle au cas approprié. Ce n'est pas donner un anticoagulant et hop ça roule et on verra demain. C'est viser le problème.

AMVF : Qu'attendez-vous de cette Recherche Médicale sur les Maladies Rares?

Sandrine - Détecter la maladie et trouver le médicament sans trop de souffrance.

Eric - On attend des solutions, un espoir. Etre fixé sur la maladie : cela fait déjà 1 an que Sandrine est malade et l'on ne sait toujours pas ce qui en est la cause et peut être ne le saurons nous jamais. C'est toujours angoissant de ne pas savoir. Et ceux qui sont censés savoir ne savent pas non plus. A terme nous attendons la guérison. L'espoir c'est une future grossesse pour Sandrine. Nous sommes prêts quant à nous, si on nous le demande, à la tenter. Cela ne réussira peut être pas pour nous mais pour ceux qui viendront plus tard. Tout le monde doit participer à ce niveau.

Martine - Je suis d'accord avec Sandrine et Eric. On attend de la Recherche Médicale sur les Maladies Rares le petit truc miracle pour que tous nos soucis ne soient plus qu'un mauvais souvenir. Que l'on ait plus cette idée en tête que demain, il n'y aura pas quelque chose qui va se déclencher et remettre en cause notre avenir.

AMVF : Vous-même, en quoi êtes vous prêts à collaborer à cette Recherche Médicale sur les Maladies Rares ?

Sandrine - Comme c'est moi qui suis malade, j'accepte tout ce qui est, prises de sang, biopsies supplémentaires. S'il faut tester quelque chose, je le testerai en évitant trop de souffrance.

Martine - Tout à fait d'accord pour participer aux examens. La limite étant de ne pas mettre mes jours en danger. Oui a des examens supplémentaires, y compris de prélèvement de moelle osseuse. Les recherches entreprises sur nos maladies peuvent également aider pour d'autres pathologies.

Eric - Comme je ne suis pas malade, je ne peux pas donner mon sang, cela ne servirait pas à grand chose à mon avis. Par contre je peux agir au niveau financier et dans la recherche de nouveaux moyens. On n'a pas souvent évoqué les possibilités de s'investir autrement que dans l'association. Il faut peut-être faire des forums ou des foires, demander aux gens pourquoi ils ne donnent pas, faire du démarchage, faire le VRP. Je le fais déjà plus ou moins, j'ai déjà parlé à plusieurs amis qui ont des entreprises. Plutôt que de sponsoriser une équipe de football locale qui de toute façon n'a aucune retombée si ce n'est de réduire les impôts, pourquoi ne pas donner à la Recherche Médicale. Sur moi, parce que je suis concerné de façon proche, (mais si j'étais un péquin, je ne sais pas si je le ferai et je ne chercherai même pas à le savoir) j'accepterais par exemple une biopsie pour faire des comparaisons. L'individu lambda dans la rue ne fera aucun effort pour ces maladies, ce n'est pas sa faute, il ne connaît même pas ces pathologies. Il faut sensibiliser ces gens là car ceux qui les connaissent y sont très sensibles.

AMVF : Seriez-vous prêts à donner de votre temps pour sensibiliser le grand public ?

Martine - Bien sur, s'il faut tenir un stand ou faire découvrir l'association lors d'une foire ou manifestation, je suis tout à fait d'accord pour donner de mon temps. Nous donnons, je crois, beaucoup de temps à l'association mais je suis prête à en donner plus pour la Recherche Médicale sur les Maladies Rares.

Sandrine - Pareil, donner de mon temps pour expliquer aux gens ce qu'est la maladie et les sensibiliser un peu.

Eric - Je ne connais pas trop le système des études médicales mais au moment où les jeunes étudiants en médecine décident de s'orienter, il serait peut-être bien de les rencontrer pour les pousser vers certaines spécialités. C'est peut-être déshabiller Pierre pour habiller Paul. Il faut les intéresser et peut-être leur faire rencontrer des gens comme le Professeur VALLA (le Docteur PLESSIER) qui parle de ce qu'il fait avec intérêt, ça se voit.

Martine - Comme nous l'a indiqué un jeune médecin qui effectue des recherches sur nos problèmes, les futurs médecins privilégient (et c'est naturel) les contrats de longues durées aux bourses de recherches annuelles et aléatoires du secteur public.

Eric - Sans forcément les pousser vers la Recherche Médicale sur les Maladies Rares si déjà plus se dirigent vers l'hépatologie que le cœur ce serait un plus pour les malades. Ils veulent tous faire cardiologues, c'est une image pour moi qui suis extérieur à la médecine. Sensibiliser les plus jeunes au moment où ils prennent leur décision. Il n'y en aura peut-être que 2 mais 2 en plus c'est toujours mieux.

AMVF : La RM sur vous quelles sont, pour vous, les limites à ne pas franchir ?

Martine et Sandrine - Ne pas souffrir et ne pas prendre quelque chose qui pourrait nous être néfaste.

Eric - Pas de risques non calculés. Nous ne sommes pas des cascadeurs.

AMVF : Quelle est LA priorité pour développer la Recherche Médicale sur les Maladies Rares ?

Sandrine et Martine - L'argent. Une fois que l'on a les moyens on peut faire du démarchage. Quand on a pas d'argent on intéresse beaucoup moins.

Martine - Comme d'autres associations, je pense à celle des chiens guides d'aveugle à laquelle nous participons, nous pourrions essayer de tenir des stands dans les expositions et foires locales. Elles parviennent à se faire connaître, à motiver les gens pour venir les rejoindre et les aider financièrement.

Eric - Nous risquons de « cramer » nos recettes car un stand coûte cher.

Martine - Jusqu'à présent, dans les rencontres entre médecins, nous avons toujours obtenu un stand gratuitement mais effectivement dans un type de manifestation comme la Foire Internationale de Bordeaux nous aurions peu de chance d'obtenir gracieusement un stand.

Eric - C'est vrai mais également il ne me semble pas que ce type de manifestation se prête à faire connaître les Maladies Rares et la Recherche Médicale. Dans le cas du chien guide, ils surfent sur la vague « les enfants vont être attirés par un chien qui donne envie » . Donner un bout de moelle osseuse, je ne pense pas que c'est le genre de chose pour laquelle on part à la découverte d'une exposition.

Martine - Il faut trouver des idées pour se faire connaître.

Eric - C'est difficile car l'on est trop épars.

AMVF : Vos perspectives sont toutes tournées vers le grand public, pourquoi ?

Eric - C'est là qu'est l'argent que l'on a pas . Nous, on est un cercle (les patients atteints de Maladies des Vaisseaux du Foie et leurs proches) la somme on l'a déjà (entre 2 et 4000 € par an) à quelque chose près. Maintenant la seule chose possible c'est faire entrer des sous en dehors du cercle.

Martine - Il faut peut-être solliciter les grands spectacles comme celui de Vendée « le Puy du Fou ». Chaque année il reverse une partie des bénéfices à une œuvre caritative.

L'AMVF tient à remercier très vivement toutes les personnes qui ont accepté de nous recevoir et de nous avoir consacré un peu de leur précieux temps.

Nous espérons que la contribution d'une association de malades comme la notre pourra encourager les différents professionnels à poursuivre dans cette voie un peu obscure, mais si riche et si utile à tous les malades. Nous essaierons dans la limite de nos moyens d'être toujours présents à leurs côtés pour faire avancer cette recherche médicale.

Ces interview ont jeté, nous l'espérons, les bases d'une réflexion de gens concernés. A vous de venir l'enrichir en apportant vos idées, vos différences et propositions à l'AMVF.

Et, pourquoi pas, si vous passez par Paris le 13 octobre prochain venez nous donner votre point de vue.....

A bientôt

L'équipe de l'AMVF

Prochains rendez-vous

Samedi 13 octobre de 10h à 12h 3^{ème} Assemblée Générale de l'AMVF
Samedi 13 octobre de 12h à 16h 2^{ème} Journée des Membres