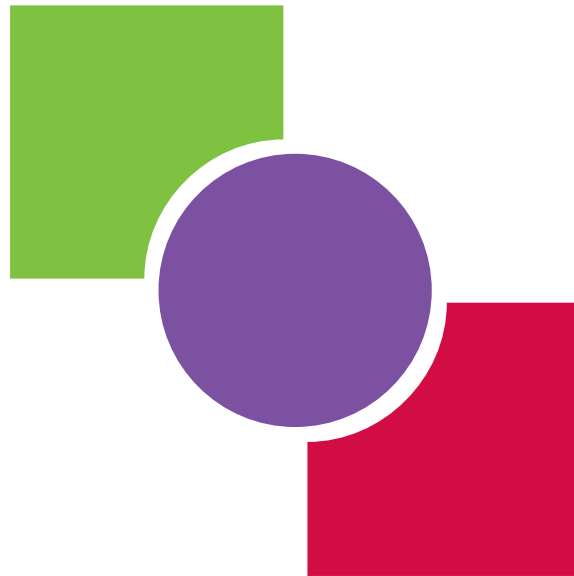


Sous le haut patronage de
Monsieur François Hollande,
Président de la République



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ RHUMATISMES & MALADIES MUSCULO-SQUELETTIQUES

13 OCT. 2014

PARIS - Pavillon de l'Eau
77, avenue de Versailles - 16°

DOSSIER DE PRESSE

Ensemble Contre les Rhumatismes





VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

INTRODUCTION

Première cause de handicap après 40 ans, le rhumatisme et les maladies musculo-squelettiques sont pour la plupart des maladies chroniques impliquant les domaines de l'inflammation, l'immunologie, le vieillissement, la génétique et l'épidémiologie clinique.

40% des femmes de plus de 50 ans feront une fracture ostéoporotique, 6 millions de français souffrent de douleurs et de handicap en rapport avec une arthrose, les rhumatismes inflammatoires chroniques touchent entre 500 000 et 1 million de personnes en France à tous les âges de la vie : des chiffres alarmants. L'impact en terme de santé publique est majeur dans tous les pays du monde et va croissant du fait essentiellement du vieillissement de la population et du coût provoqué par les prothèses articulaires : toutes articulations confondues, 200 000 implants environ sont posés chaque année en France.

La Société Française de Rhumatologie (avec son fonds de dotation « France Rhumatisme »), la Fondation Arthritis Courtin (1^{ère} fondation privée destinée à soutenir la recherche sur les rhumatismes inflammatoires et l'arthrose des membres en France), et l'Inserm/Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) se sont associés pour proposer la 1^{ère} journée des Fondations et Associations pour la Recherche sur les Rhumatismes et les Maladies Musculo-squelettiques.

La recherche sur ces affections justifie un soutien coordonné de la part de nos tutelles que ce soit au niveau national, européen ou international. Afin d'accroître la prise de conscience de cette nécessité auprès de nos pouvoirs publics, une journée mondiale des rhumatismes (World Arthritis Day, 12 octobre de chaque année) a été créée il y a de nombreuses années ; au cours de cette journée, chaque pays lance des initiatives pour faire comprendre l'importance du fardeau engendré par ces maladies. C'est dans ce contexte que nous avons décidé de travailler ensemble et d'inviter tous les chercheurs français travaillant sur ces maladies à se rencontrer pour faire le point sur les avancées dans le domaine.

Les Associations de malades jouent un rôle fondamental pour relayer ce message, et nous avons souhaité également accentuer encore le dialogue en organisant en fin de journée une rencontre pour expliquer ces avancées en recherche.

Nous souhaitons ainsi montrer à tous, y compris le grand public et les décideurs, que ces malades atteints de rhumatismes et maladies musculo-squelettiques ont besoin que la nation investisse en recherche dans le domaine.

Professeur Francis Berenbaum



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ RHUMATISMES & MALADIES MUSCULO-SQUELETTIQUES

PROGRAMME

09:00 > 09:30 Accueil

09:30 > 09:45 INTRODUCTION - *Christian Boitard*

09:45 > 11:20 - SESSION 1 : -Omiques et médecine personnalisée

Modération : Florence Apparailly, Françoise Russo-Marie

09:45 > 10:30 Est-ce que la génétique est un outil pour une médecine personnalisée dans les rhumatismes inflammatoires ?
Philippe Dieudé, INSERM, Univ. Paris Diderot, Bichat, Paris

10:30 > 10:55 Métagénomique et Spondylarthrite: nouvelles cibles. *Maxime Breban, INSERM, UVSQ, Boulogne Billancourt*

10:55 > 11:20 Biomarqueurs fondés sur la génomique dans les connectivites. *Yannick Allanore, INSERM, Univ. René Descartes, Cochin, Paris*

11:20 > 11:40 Pause café

11:40 > 13:20 - SESSION 2 : Comment rajeunir les tissus musculosquelettiques ?

Modération : Alain Cantagrel, Marie-Hélène Lafage

11:40 > 12:05 Vieillesse et reprogrammation épigénétique. *Jean-Marc Lemaitre, INSERM-CHRU-Univ. Montpellier*

12:05 > 12:30 Sénescence des cellules osseuses : mécanismes et perspectives. *Pierre Marie, INSERM, Univ. Paris Diderot, Lariboisière, Paris*

12:30 > 12:55 Anomalies spécifiques et globales des microARNs dans la polyarthrite rhumatoïde. *Philippe Georgel, INSERM, Univ. Strasbourg*

12:55 > 13:20 Apport des modèles mammifères et non mammifères en médecine régénérative. *Farida Djouad, INSERM-CHRU-Univ. Montpellier*

13:20 > 14:35 Déjeuner

14:35 > 16:15 - SESSION 3 : Activité physique comme traitement des rhumatismes et maladies musculo-squelettiques

Quelles preuves d'efficacité ? Modération : Thomas Bardin, Thierry Thomas

14:35 > 15:00 Sarcopénie: mécanismes et perspectives. *Yves Boirie, INRA Clermont-Ferrand*

15:00 > 15:25 Activité physique induite par l'activité cérébrale: une nouvelle opportunité en rééducation. *Sidney Grospretre, INSERM, Univ. Dijon*

15:25 > 15:50 Gravité, stress mécanique et os. *Laurence Vico, INSERM, Univ. Saint-Etienne*

15:50 > 16:15 Activité physique et arthrose : quelles preuves d'efficacité ? *Serge Poiraudou, INSERM, Univ. René Descartes, Cochin, Paris*

16:15 > 16:30 Conclusion - *Francis Berenbaum*

LA RECHERCHE EXPLIQUEE AUX ASSOCIATIONS DE MALADES

De la recherche aux soins : main tendue

17:30 > 18:30 **Thème 1** : Nouvelles technologies de la santé pour les rhumatisants : avantages et limites. *Modérateur : Laure Gossec Univ. Paris 06 Pitié-Salpêtrière, Paris - Avantages : Frédéric Durand-Salmon, Société BePatient - Limites : Pierre Chauvin, INSERM, Sorbonne Universités UPMC, Paris*

18:30 > 19:00 **Thème 2** : Médecine régénératrice et thérapies cellulaires : que faut-il en attendre ? *Ch. Jorgensen, INSERM-CHRU-Univ. Montpellier*

19:00 > 19:30 **Thème 3** : Exercice physique et rhumatismes. *Véronique Billat, INSERM, Evry*

19:30 Cocktail



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

INTERVENANTS

© Inserm/Benoît Elie



**Christian
Boitard**

Professeur des universités et chercheur à l'unité Inserm U1016 (Institut Cochin), directeur de l'Institut Thématique Multi-Organismes « Circulation, métabolisme, nutrition » de l'Aviesan et chef du service de diabétologie et d'immunologie clinique à l'hôpital Cochin, Paris



**Philippe
Dieudé**

Professeur de rhumatologie à l'Université Paris 7 et responsable du Service de Rhumatologie à Hôpital Bichat, Paris



**Maxime
Bréban**

Professeur de rhumatologie et chef du service de rhumatologie de l'hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt



**Yannick
Allanore**

Professeur de rhumatologie, directeur de l'équipe AVENIR-ATIP « Génétique translationnelle de la sclérodémie systémique » Inserm U1016 Institut Cochin, Paris

© Inserm/Alain Ponce



**Jean-Marc
Lemaître**

Directeur de recherche Inserm, directeur de l'équipe Inserm « Plasticité génomique et vieillissement » Institut de Médecine Régénérative et Biothérapies (Inserm/CHRU/Université de Montpellier), Montpellier



**Pierre
Marie**

Directeur de recherche au CNRS, équipe « Nouvelles stratégies thérapeutiques dans les pathologies de l'ostéoporose » Inserm UMR 1132 et Université Paris Diderot, Hôpital Lariboisière, Paris

© Inserm/Diégane, Patrick



**Philippe
Georgel**

Directeur de l'équipe « Immunorhumatologie Moléculaire » de l'unité 1109 (Inserm, Université et CHU de Strasbourg)



**Farida
Djouad**

Chercheur à l'unité Inserm U844 « Cellules souches mésenchymateuses, environnement articulaire et immunothérapies de la polyarthrite rhumatoïde » et à l'université Montpellier

13 OCT. 2014 - PARIS - Pavillon de l'Eau

Ensemble Contre les Rhumatismes



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ RHUMATISMES & MALADIES MUSCULO-SQUELETTIQUES



**Yves
Boirie**

Professeur de Nutrition, chef du service de Nutrition clinique au CHU de Clermont-Ferrand et responsable de l'équipe « Nutrition, Métabolismes et Masse Musculaire » du Laboratoire de Nutrition Humaine (UMR 1019 INRA - Université de Clermont 1)



**Sidney
Grospretre**

Chercheur en neurophysiologie à l'unité Inserm - U1093 «Cognition, Action, et Plasticité Sensorimotrice», Dijon



**Laurence
Vico**

Directrice de l'unité Inserm U1059 «Biologie intégrative du tissu osseux», Université Jean Monnet, Saint-Etienne



**Serge
Poiraudeau**

Professeur de médecine physique et de réadaptation, Université Paris 5, chef du service de rééducation à l'hôpital Cochin, Paris



**Francis
Berenbaum**

Professeur de rhumatologie à la faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, chef du service de rhumatologie à l'hôpital Saint-Antoine (Paris) et responsable de l'équipe « Métabolisme et maladies articulaires liées à l'âge » de l'unité Inserm U938



**Laure
Gossec**

Rhumatologue et professeur de rhumatologie, elle travaille à l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC) / Sorbonne Universités, et à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière dans le Service du Pr Fautrel, Paris



**Frédéric
Durand-Salmon**

Fondateur et président de la société BePatient



**Pierre
Chauvin**

Directeur de recherche Inserm, directeur de l'Equipe de recherche en épidémiologie sociale (ERES) de l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (UMRS 1136, Inserm et Sorbonne Universités UPMC), à Paris



**Christian
Jorgensen**

Professeur d'université et chef de service au CHRU de Montpellier, directeur de l'Institut de Médecine Régénératrice et de Biothérapie et de l'unité Inserm U844 «Cellules souches mésenchymateuses, environnement articulaire et immunothérapies de la polyarthrite rhumatoïde».



**Véronique
Billat**

Professeur des universités, chercheuse en physiologie, directrice de l'unité U902 (Inserm - Université d'Evry Val d'Essonne) «Unité de biologie intégrative des adaptations à l'exercice (UBIAE)»



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

SESSION 1 : -OMIQUES ET MÉDECINE PERSONNALISÉE

GÉNÉTIQUE ET RHUMATISMES INFLAMMATOIRES



3 QUESTIONS au

Pr. Philippe Dieudé,
Professeur de rhumatologie à
l'Université Paris 7
et responsable du Service de
Rhumatologie à Hôpital Bichat,
Paris

La composante génétique est-elle présente/ équivalente dans tous les types de rhumatismes inflammatoires ?

La plupart des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) sont des maladies dites multifactorielles ou génétiques complexes. Une pathologie génétique complexe sous-tend que son déterminisme résulte de l'interaction de plusieurs facteurs de risque génétiques et environnementaux. Au sein des RIC, le poids de la composante génétique est variable d'une pathologie à une autre. A titre d'exemple, dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), on estime que le poids de cette composante est d'environ 66% dans le risque total de développer la maladie.

Il est important de garder à l'esprit que le poids de cette composante génétique diffère non seulement d'un RIC à l'autre mais aussi selon que l'on s'adresse à des formes à début juvénile ou tardif d'une même maladie. Ainsi, le lupus érythémateux systémique (LES) à début juvénile précoce se rapproche d'une maladie génétique monogénique (due à la présence d'une ou de plusieurs variations d'un seul gène), à très forte composante génétique alors que les formes de LES révélées à l'âge adulte ont une composante proche de celle de la PR.

Les chercheurs ont-ils déjà bien cerné les gènes impliqués dans ces maladies ?

Grâce aux études d'association pan-génomiques (genome wide association studies ou GWAS) réalisées

durant ces 15 dernières années nous avons assisté à l'identification d'un grand nombre de facteurs de risque génétiques des RIC.

A titre d'exemple, plus d'une centaine de gènes sont aujourd'hui identifiés comme impliqués dans la composante génétique de la PR. Toutefois, si ces découvertes permettent une meilleure compréhension de la contribution des gènes dans le déterminisme des RIC, les variants génétiques à risque n'expliquent au mieux que 15 à 20% de la composante génétique. Ceci sous-tend qu'il existe d'autres variations (polymorphismes) génétiques qui restent à identifier.

Qu'est-ce que le patient souffrant de rhumatismes inflammatoires peut attendre de la génétique ?

L'identification de la composante génétique d'une maladie permettrait :

- 1 - Une meilleure compréhension des voies physiopathologiques d'une maladie.
- 2 - Une meilleure classification de la maladie en sous-groupes plus pertinents basée non exclusivement sur le phénotype mais aussi sur des voies physiopathologiques partagées et /ou prépondérantes (exemples des interféronopathies et des inflammosomopathies), conduisant à une prise en charge thérapeutique plus spécifique.
- 3 - L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.
- 4 - L'identification de marqueurs pronostiques de la maladie renvoyant au concept de médecine personnalisée.
- 5 - L'identification de marqueurs pronostiques de la réponse à un traitement donné renvoyant là encore au concept de médecine personnalisée.
- 6 - Enfin, pour les maladies à très forte composante génétique, voire monogéniques, un test diagnostique précoce.



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

MÉTAGÉNOMIQUE ET SPONDYLARTHRITE : NOUVELLES CIBLES



3 QUESTIONS au

Pr. Maxime Bréban,
Professeur de rhumatologie et
chef du service de rhumatologie
de l'hôpital Ambroise Paré,
Boulogne Billancourt

Comment définiriez-vous la métagénomique ?

La métagénomique est la caractérisation du génome des micro-organismes (ou microbiome) hébergés dans différents sites de l'individu exposés à l'environnement et donc non stériles. Le site principal est le tube digestif et notamment l'intestin qui contient plusieurs centaines de milliers de milliards de micro-organismes, des bactéries principalement mais aussi des virus et des levures. Concernant les bactéries, il en existe plusieurs milliers d'espèces différentes dans l'intestin humain, pour la plupart non cultivables et simplement connues grâce au séquençage de leur génome. Le défi des études du microbiome intestinal ou microbiote est de parvenir à caractériser et à quantifier ces espèces microbiennes. Plusieurs technologies permettent à l'heure actuelle d'y parvenir.

Quel est l'intérêt de cette approche dans l'étude de la spondylarthrite ?

L'idée que certaines maladies inflammatoires chroniques seraient des maladies infectieuses dont on ignore encore l'agent causal n'est pas nouvelle. Cette hypothèse s'applique notamment à

la spondylarthrite. Dans cette perspective, il existe une possibilité que la maladie puisse résulter d'un déséquilibre du microbiote intestinal, ou dysbiose, et que ce déséquilibre participe à la pérennisation de la réaction inflammatoire chronique. La première question à résoudre concernant la spondylarthrite est d'identifier s'il existe ou non une véritable dysbiose spécifique de cette maladie, en comparant le contenu du microbiote des patients à celui de témoins. Si une telle dysbiose est identifiée, il faut ensuite chercher à comprendre si elle est cause ou conséquence de l'état inflammatoire chronique, question majeure qui n'est pas souvent simple à résoudre.

Quels en seront les retombées pour les patients ?

Il est intéressant de savoir s'il existe une dysbiose intestinale à plus d'un titre. S'il apparaît que la maladie est favorisée par ce type de problème, cela pourrait donner lieu à des interventions visant à rééquilibrer la composition microbienne de l'intestin (régimes alimentaires, antibiothérapies ciblées, voire « greffe de microbiotes »). Par ailleurs, les effets des traitements peuvent aggraver la dysbiose, c'est un aspect à prendre en compte notamment pour tous ceux qui s'opposent à l'inflammation tout en diminuant d'une façon ou d'une autre les capacités de défense anti-infectieuse : corticoïdes, biothérapies immunosuppressives, voire anti-inflammatoires non stéroïdiens.

On peut bien sûr imaginer bien d'autres retombées encore qui profiteraient à la prise en charge de nos patients.



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

SESSION 1 : -OMIQUES ET MÉDECINE PERSONNALISÉE

BIOMARQUEURS FONDÉS SUR LA GÉNOMIQUE DANS LES CONNECTIVITES



3 QUESTIONS au

Pr. Yannick Allanore,
Professeur de rhumatologie,
directeur de l'équipe AVENIR-ATIP
« Génétique translationnelle de la
sclérodémie systémique » Inserm
U1016 Institut Cochin, Paris

Qu'est-ce que les connectivites ?

Les connectivites sont un groupe de maladies caractérisées par des modifications du tissu conjonctif. Le tissu conjonctif est un tissu dont les cellules ne sont pas jointives mais environnées d'une matrice de support qui héberge de nombreuses molécules en interaction. L'exemple principal d'une composante d'un tissu conjonctif est le collagène de la peau, du cartilage ou de l'os. Ce tissu a une fonction structurante clé car il permet le soutien et la protection des autres tissus du corps ; il est également dynamique parce qu'il est impliqué dans la nutrition, le stockage, la croissance ou la réponse immunitaire.

Les connectivites ont été parfois appelées collagénoses en référence à l'atteinte du collagène mais elles sont en fait très hétérogènes, touchant de nombreux systèmes ou organes. Leur origine est multifactorielle mais implique toujours un dysfonctionnement du système immunitaire et on tend à les dénommer dorénavant maladies systémiques auto-immunes. Ce groupe de maladie est principalement constitué par le lupus systémique, la sclérodémie systémique, les myopathies inflammatoires, le syndrome de Gougerot Sjogren et certains y incluent également la polyarthrite rhumatoïde. Certains rapprochent également les vascularites (inflammation de la paroi des vaisseaux) des connectivites.

Chacune de ces maladies a des spécificités ce qui rend le spectre de ces affections très large mais au sein d'une même affection, les malades présenteront des formes très hétérogènes allant de formes bénignes à certaines très graves mettant en jeu le pronostic vital à court terme.

En quoi consiste un biomarqueur génomique ?

Un biomarqueur génomique est défini comme un élément mesurable issu des molécules d'ADN ou d'ARN et qui représente un indicateur. Cela peut être un indicateur d'un processus biologique normal ou pathologique, d'une réponse à un traitement ou de toute autre intervention. La mesure de ce biomarqueur génomique peut être celle de l'expression, de la fonction ou de la régulation d'un gène. Les biomarqueurs d'ADN sont principalement basés sur des variations génétiques : polymorphisme nucléotidique simple (SNP) mais aussi des répétitions de séquences voire des mutations, des assortiments d'allèles (haplotypes), des modifications épigénétiques

(méthylation de l'ADN). Quant aux biomarqueurs d'ARN (ARN codants ou non codants dont les microARN), les variations de leur quantité ou de leur structure (séquences) sont principalement étudiées ; ils permettent également d'analyser divers tissus ou origines cellulaires.

Les récents progrès de la génomique permettent, par un profilage à grande échelle, une analyse très rapide des séquences et par conséquent l'identification des variations/altérations génétiques qui jouent un rôle dans la genèse ou la progression des maladies. Ces informations permettent d'étudier les mécanismes à l'origine de nombreuses maladies, d'identifier des indicateurs diagnostiques (classification d'une maladie ou regroupement syndromique) et pronostiques (sévérité de l'affection, progression des atteintes) et, à terme, de développer des actions thérapeutiques beaucoup plus ciblées et personnalisées.

Quelles informations peuvent-ils apporter pour les connectivites ?

Dans le domaine des connectivites, de nombreuses approches « génome entier » ont permis d'identifier de robustes associations génétiques avec des marqueurs de variations génétiques dites fréquentes⁽¹⁾, identifiant ainsi des gènes qui n'étaient pas connus pour participer à ces maladies. Le résultat le plus frappant est que plusieurs de ces gènes participent à plusieurs connectivites. Il renforce cette notion de groupe de maladies mais interroge sur l'importance et le rôle propre de ces variations génétiques étant donnée la grande diversité des ces maladies. Un autre résultat important réside dans le fait que ces gènes identifiés appartiennent majoritairement à des voies biologiques de l'immunité : ceci renforce le poids des dérèglements immunitaires dans ces maladies et suggère que des interventions thérapeutiques ciblant ces anomalies (immuno-intervention) pourrait être une perspective thérapeutique porteuse.

Par des approches basées sur l'expression génique, une avancée marquante concerne l'identification de l'interféron de type I dans plusieurs connectivites avec un rôle pronostique probable. Toutefois, ces nouveaux marqueurs biologiques ne peuvent pas actuellement être utilisés à l'échelon individuel (comme c'est le cas des molécules HLA connues avant les techniques à haut débit) car leur poids dans le diagnostic ou le pronostic reste trop modeste. Des approches de scores ou de combinaisons de marqueurs sont à l'étude. La possibilité d'utiliser des biomarqueurs génomiques pour guider le choix du traitement est ce qui est probablement le plus prometteur mais cela reste à confirmer. La constitution de grandes cohortes parfaitement phénotypées reste un enjeu majeur pour progresser dans ce domaine et l'interface entre des cliniciens, des biologistes et des biostatisticiens sera une étape cruciale pour arriver à faire des progrès significatifs dans ce domaine.

(1) Il s'agit de variations génétiques existant dans la population générale mais qui sont sur- ou sous-représentées dans l'affection étudiée.



Le plus grand rassemblement
de chercheurs sur
le rhumatisme en France,
24 novembre 2014



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ RHUMATISMES & MALADIES MUSCULO-SQUELETTIQUES

© Inserm/Alain Poirier



3 QUESTIONS à

Jean-Marc Lemaître,
Directeur de recherche Inserm, directeur
de l'équipe Inserm «Plasticité génomique
et vieillissement» Institut de Médecine
Régénérative et Biothérapies
(Inserm/CHRU/Université de Montpellier),
Montpellier

En 2011, votre équipe avait réussi à rajeunir des cellules de personnes centenaires, c'était de la reprogrammation épigénétique. Quel en est le principe ?

Nos cellules, qu'elles soient différenciées ou non (comme les cellules souches adultes en charge de régénérer nos tissus tout au long de la vie), n'échappent pas au vieillissement. Celui-ci se caractérise par une modification progressive du profil d'expression des gènes liée à l'apparition de marques épigénétiques ; marques qui reflètent les effets de l'environnement tout au long de l'existence dès le développement fœtal et qui peuvent être transmises au fil des divisions cellulaires.

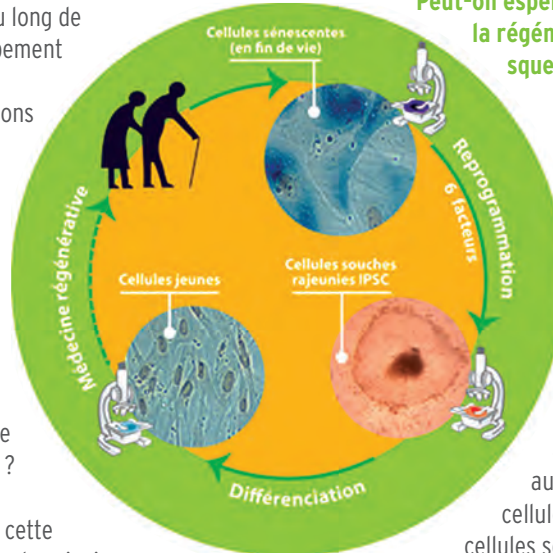
La conséquence en est une perte progressive des capacités cellulaires, comme la résistance au stress ou la capacité de réparation, et des capacités de différenciation dans le cas des cellules souches. Est-ce que cet état est réversible ? Cela nous paraissait une question essentielle. Pour cette raison, nous sommes partis du principe que la différenciation cellulaire était réversible par reprogrammation nous appuyant sur les travaux des équipes de J. Gurdon (transfert nucléaire dans un œuf) et de S. Yamanaka (identification de 4 facteurs de reprogrammation) : nous avons développé un cocktail de 6 facteurs géniques susceptibles de reprogrammer le destin d'une cellule vieillissante en

celui d'une cellule souche pluripotente embryonnaire ; celle-ci présente une physiologie rajeunie, ayant effacé les marques épigénétiques du vieillissement.

Quelles sont les objectifs de vos travaux sur le vieillissement ?

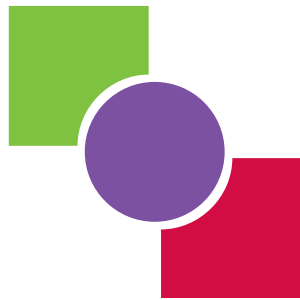
Convaincu que la perte des différentes fonctions de l'organisme avec l'âge est avant tout une conséquence du vieillissement cellulaire et de sa susceptibilité accrue à entrer en sénescence, mon équipe cherche à mieux comprendre comment s'établit le vieillissement cellulaire et quels sont les mécanismes épigénétiques impliqués. L'objectif est de trouver des stratégies capables de retarder ou reprogrammer l'état sénescence afin d'en rendre les effets négligeables.

Peut-on espérer un traitement basé sur la régénération des tissus musculo-squelettiques endommagés ?



Puisque le vieillissement cellulaire est réversible, rien ne s'y oppose... En effet, la reprogrammation permet de manipuler le destin des cellules pour les transformer en cellules souches pluripotentes induites (iPSC) issues du patient, même s'il est âgé. Ces iPSC peuvent être aujourd'hui redifférenciées en cellules musculaires mais aussi en cellules souches mésenchymateuses et hématopoïétiques à la physiologie rajeunie, et qui sont à l'origine du tissu musculo-squelettique. Ces cellules souches issues du patient, si elles sont greffées, permettent de s'affranchir des problèmes immunologiques du rejet. Elles représentent donc un formidable espoir qui nécessite le développement d'essais cliniques pour être concrétisé.

Schéma de la reprogrammation
des cellules sénescences.
©Inserm/Launay, Florent



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

SÉNESCENCE DES CELLULES OSSEUSES : MÉCANISMES ET PERSPECTIVES



3 QUESTIONS à

Pierre Marie,
Directeur de recherche au CNRS,
équipe « Nouvelles stratégies
thérapeutiques dans les pathologies
de l'ostéof ormation ». Inserm UMR
1132 et Université Paris Diderot,
Hôpital Lariboisière, Paris

Comment explique-t-on le vieillissement du squelette ?

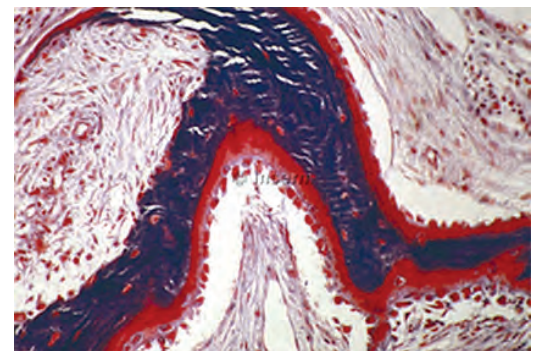
Au cours du vieillissement, la diminution du nombre, de l'activité et de la durée de vie des cellules qui forment le tissu osseux, les ostéoblastes, entraîne une diminution de la formation osseuse. A cela s'ajoute la chute des hormones sexuelles qui entraîne une augmentation de la résorption osseuse par les ostéoclastes. Ceci conduit à une diminution de la masse et de la microarchitecture osseuse et à une augmentation du risque de fracture (ostéoporose). Si les traitements actuels permettent de mieux contrôler la résorption osseuse, peu de traitements sont actuellement disponibles pour favoriser la formation osseuse chez l'humain. C'est un défi pour la recherche.

Quels sont les principaux mécanismes impliqués dans la diminution de l'ostéof ormation ?

Les mécanismes responsables de la diminution de l'ostéof ormation avec l'âge sont maintenant mieux connus. Avec l'âge, il y a une diminution du recrutement des précurseurs des ostéoblastes, une diminution de leur différenciation et de la fonction des ostéoblastes, une augmentation du nombre de cellules sénescents et une augmentation de la mort cellulaire par apoptose des ostéoblastes matures. Ces effets proviennent de causes extrinsèques telles que les variations hormonales, une activité physique diminuée, une consommation excessive de tabac et d'alcool et une diminution des apports nutritionnels. Il existe aussi des causes intrinsèques non spécifiques au tissu osseux, telles que l'endommagement de l'ADN, le stress oxydatif, l'accumulation de radicaux libres et de lipides

oxydés, un défaut d'élimination des protéines dégradées et des anomalies du contrôle épigénétique de la transcription génique par les microARN et les déacétylases.

Enfin, des mécanismes plus spécifiques au microenvironnement osseux ont été identifiés, tels qu'une altération de l'expression et de la signalisation de facteurs locaux et des communications intercellulaires. Ces mécanismes complexes et interactifs contribuent à la sénescence des cellules ostéof ormatriques et au vieillissement osseux



Coupe de tissu osseux humain observée au microscope. Une travée osseuse colorée en bleu est bordée par une couche de matrice organique (tissu ostéode) non encore minéralisée en rouge produite par les ostéoblastes (cellules formatrices de l'os, ici en rouge, alignées le long du tissu ostéode).
© Inserm/Bowin, Georges

Peut-on freiner l'impact du vieillissement sur notre squelette ?

Des travaux récents ont montré que l'on peut contrecarrer certains mécanismes impliqués dans la sénescence et réduire ainsi le processus cellulaire de vieillissement. Ainsi, les anti-oxydants peuvent protéger les cellules ostéof ormatriques des effets nocifs des radicaux libres. La régulation pharmacologique de l'activité des déacétylases peut conduire à améliorer la transcription des gènes impliqués dans la formation osseuse. Ces stratégies ont été testées chez l'animal et ont conduit à stimuler la formation osseuse et à contrecarrer la perte osseuse. Il reste à déterminer si ces stratégies sont applicables chez l'humain pour prévenir la perte osseuse au cours du vieillissement.



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

SESSION 2 : COMMENT RAJEUNIR LES TISSUS MUSCULO-SQUELETTIQUES ?

ANOMALIES SPÉCIFIQUES ET GLOBALES DES microARNs DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE



© Inserm/Delapierre, Patrick

3 QUESTIONS À

Philippe Georgel,
Directeur de l'équipe
« Immunorhumatologie
Moléculaire » de l'unité 1109,
Inserm, Université et CHU de
Strasbourg

Quel est le rôle des microARNs ?

Les microARNs (miARNs) sont des petits ARNs non codants de 20 à 22 nucléotides. Ils constituent des éléments de régulation post-transcriptionnelle majeurs : en se fixant sur des séquences cibles des ARN messagers (ARNm), ils provoquent leur dégradation ou inhibent leur traduction.

On estime que l'expression de plus de 60% des gènes est régulée par des miARNs. Il existe à ce jour environ 2000 gènes codant pour des miARNs dans le génome humain. La plupart des processus normaux et pathologiques sont régulés par des miARNs.



Salle des séquenceurs à l'UMR 1109 Immunorhumatologie Moléculaire, Faculté de médecine, Strasbourg.
© Inserm/Delapierre, Patrick

Quels sont leurs impacts dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) ?

Les miARNs sont des acteurs importants dans la régulation des processus inflammatoires. En effet, la réponse inflammatoire ne doit être que transitoire pour jouer un rôle bénéfique, sinon elle

peut provoquer des dommages cellulaires. Dès lors, les miARNs apparaissent comme des modulateurs capables d'empêcher très rapidement l'action de certaines cytokines ou de cellules potentiellement agressives. Leur rôle dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) est attesté par de nombreux articles décrivant des altérations de l'expression de plusieurs miARNs chez les patients. Des travaux sur des souris, pour lesquelles les gènes codant plusieurs miARNs ont été supprimés, ont apporté la preuve que ces gènes sont impliqués dans la pathogénèse de la maladie. Nos propres travaux ont conduit à l'identification de miR-346, miR-19 et miR-20 en tant que régulateurs négatifs de l'inflammation. Par ailleurs, une baisse globale de l'expression des miARNs dans les synoviocytes (cellules qui produisent le liquide synovial) semble être une caractéristique des patients souffrant de PR.

Pourraient-ils constituer une piste de traitement ?

A ce jour, la modulation de l'activité de miARNs à des fins thérapeutiques n'est envisagée que dans le cadre de l'infection par le virus de l'hépatite C (HCV). Jusqu'à présent, dans le cadre de la PR comme dans celui d'autres pathologies dans lesquelles des miARNs sont impliqués (cancers), les miARNs sont plutôt considérés comme des biomarqueurs dont le dosage dans le sang pourrait permettre de prédire la maladie, d'en affiner le diagnostic, ou bien de mieux définir et ajuster l'approche thérapeutique qui est envisagée.



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

APPORT DES MODÈLES MAMMIFÈRES ET NON MAMMIFÈRES EN MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE



3 QUESTIONS à

Farida Djouad,
Chercheur à l'unité Inserm
U844 « Cellules souches
mésenchymateuses, environnement
articulaire et immunothérapies de
la polyarthrite rhumatoïde » et à
l'université Montpellier 1

Pourquoi les modèles animaux sont-ils essentiels pour la compréhension de la régénération des tissus ?

Le vieillissement et certaines pathologies peuvent générer des lésions tissulaires et organiques pouvant aller jusqu'à leur perte de fonctions. Dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde le cartilage articulaire est l'un des tissus cibles. Un des Graals de la médecine régénérative est de parvenir à la formation de novo d'un tissu ou d'un organe fonctionnel à partir de cellules souches afin de remplacer sur le long terme des structures biologiques complexes altérées. Les cellules souches de par leur plasticité et leur propension à se différencier en plusieurs types cellulaires sont des candidates de choix pour la régénération tissulaire et le traitement de nombreuses pathologies dégénératives. Cependant, l'obtention d'une nouvelle unité biologique fonctionnelle sur le long terme nécessite non seulement la génération de cellules spécialisées mais aussi l'organisation et l'intégration de ces dernières dans les tissus existants. Aussi, pour que la médecine régénérative devienne dans le futur une réalité, il est nécessaire d'élucider les mécanismes fondamentaux de la régénération chez divers modèles animaux.

Comment choisissez-vous les modèles animaux ?

Nous choisissons ceux dotés d'un potentiel de régénération. Parmi les vertébrés, les Urodèles (tritons, salamandres) et les poissons présentent de remarquable capacité régénérative des tissus et des organes après lésion. Les Urodèles peuvent même

régénérer un membre entier après amputation ! La larve du poisson zèbre ou Zebrafish (*danio rerio*) est particulièrement intéressante pour nous car sa transparence et son développement rapide la rendent d'une grande malléabilité pour le criblage de cellules et facteurs impliqués dans la régénération. Lors de l'évolution, ces capacités régénératives ont été largement perdues chez les vertébrés supérieurs. Cependant, des bribes des propriétés régénératives subsistent chez les mammifères, principalement chez l'embryon et le jeune individu. Encore plus fascinant est la capacité de régénération du bourgeon de membre des embryons de souris à un stade précoce du développement, ce qui signifie que les capacités régénératives perdues lors de l'évolution persistent lors de la vie précoce des mammifères. L'espoir de pouvoir appréhender le fascinant processus de régénération repose sur ces modèles animaux.

N'est-il pas difficile d'extrapoler les observations chez l'animal à l'homme ?

Les études menées chez le Zebrafish ou l'embryon de souris et leur extrapolation à l'homme peuvent être discutée, mais leur intérêt dans la compréhension des mécanismes de régénération est réel. De plus, la connaissance des processus fondamentaux chez plusieurs modèles animaux permet de mieux savoir si des observations faites chez l'animal sont transposables à l'homme. C'est pourquoi nous explorons conjointement, chez un poisson (Zebrafish) et un mammifère (l'embryon de souris), les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le processus de régénération. Ce projet est la promesse d'identifier à court terme les mécanismes complexes associés au processus de régénération chez les vertébrés, à moyen terme d'identifier de nouveaux facteurs pouvant stimuler la régénération du cartilage, in vivo, dans un modèle expérimental d'arthrose et, à plus long terme, d'ouvrir la voie à de nouvelles stratégies de thérapie cellulaire des maladies dégénératives.



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

SESSION 3 : ACTIVITÉ PHYSIQUE COMME TRAITEMENT DES RHUMATISMES ET MALADIES MUSCULO-SQUELETTIQUES : QUELLES PREUVES D'EFFICACITÉ ?

SARCOPÉNIE : MÉCANISMES ET PERSPECTIVES



3 QUESTIONS au

Pr. Yves Boirie,
Professeur de Nutrition, chef du
service de Nutrition clinique au CHU
de Clermont-Ferrand et responsable
de l'équipe « Nutrition, Métabolismes
et Masse Musculaire » du Laboratoire
de Nutrition Humaine, UMR 1019 INRA
- Université de Clermont 1

En vieillissant, nous perdons tous de la masse musculaire, mais quand parle-t-on de sarcopénie ?

Le terme sarcopénie a été créé à l'origine pour désigner la perte de masse musculaire liée à l'âge ou à l'apparition de maladies. Les définitions internationales les plus récentes de la sarcopénie ont ajouté à la diminution de masse musculaire, la diminution fonctionnelle : réduction de la force (préhension de la main, extension des jambes) ou de la performance (vitesse de marche, levé de chaise, appui mono- et bi-podal). A partir de valeurs seuils de masse ou d'incapacité physique, il a été possible de calculer la prévalence de la sarcopénie dans différentes populations du globe. Il s'agit bel et bien d'un problème de santé publique, très répandu chez les personnes âgées puisqu'il concerne en moyenne 5 à 15% des personnes âgées de 60-70 ans et 15 à 50% des personnes de plus 80 ans, sachant que des prévalences plus élevées (70%) sont rapportées chez les résidents en institution âgés de plus de 70 ans.

La sarcopénie est différenciée de la cachexie qui est une combinaison de la perte des muscles et de la graisse. Elle est généralement due à un excès de cytokines cataboliques associés à un processus pathologique inflammatoire.

La sarcopénie est un composant principal du syndrome de fragilité, et participe à une augmentation de l'invalidité, des chutes, des hospitalisations, des soins à domicile et à la mortalité.

Est-ce que la sarcopénie peut être prévenue ou soignée ?

De nombreux travaux ont été menés pour développer des stratégies thérapeutiques et nutritionnelles visant à prévenir la sarcopénie ainsi que l'atrophie musculaire chez les patients critiques ; ils ont abouti à plusieurs traitements nutritionnels et hormonaux. Sur le plan

nutritionnel, il est impératif en premier lieu de s'assurer d'un apport protéique adéquat d'autant plus que les recommandations nationales et internationales ont été revues à la hausse (1 à 1,1 g protéines/kg/j). Sur le plan qualitatif, les acides aminés essentiels et surtout leur disponibilité postprandiale au cours de la journée sont des déterminants clés de la synthèse protéique. De plus, l'apport des protéines alimentaires peut être facilité en modulant la répartition de leur consommation sur la journée ou en utilisant des protéines à digestion rapide. La vitesse de digestion des protéines semble jouer un rôle intéressant puisque les protéines dites « rapides » (comme les protéines de lactosérum) offrent une meilleure disponibilité des acides aminés d'origine alimentaire et améliorent le bilan protéique. L'enrichissement de l'alimentation en acides aminés essentiels peut également permettre une stimulation efficace de la synthèse protéique musculaire.

Enfin, l'activité physique, bénéfique à tout âge, améliore grandement les capacités de synthèse protéique et amplifie la réponse du muscle aux apports de protéines alimentaires. Chez le sujet âgé, l'alimentation et l'activité physique sont donc synergiques pour préserver la santé physique et psychologique, et maintenir le lien social autour du plaisir partagé. Ces actions peuvent encore être intégrées dans une approche multimodale thérapeutique plus large pour les patients porteurs de maladies chroniques en y associant des agents thérapeutiques spécifiques (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) et des hormones (androgènes).

Quels sont les défis de la recherche sur le vieillesse musculaire ?

La lutte contre la sarcopénie est une étape essentielle pour la prévention des maladies liées au vieillissement. La recherche fondamentale est nécessaire pour comprendre les caractéristiques de la sénescence cellulaire musculaire et l'effet régénérant des nutriments protéiques et non-protéiques sur la signalisation cellulaire.

De façon plus pratique et appliquée sur le plan clinique, il est nécessaire de tester de nouvelles stratégies nutritionnelles combinant différents facteurs anaboliques sur de plus larges populations et sur le long terme.



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

ACTIVITÉ PHYSIQUE INDUITE PAR L'ACTIVITÉ CÉRÉBRALE : UNE NOUVELLE OPPORTUNITÉ EN RÉÉDUCATION



3 QUESTIONS à

Sidney Grospretre,
Chercheur en neurophysiologie
à l'unité Inserm - U1093
«Cognition, Action, et Plasticité
Sensorimotrice», Dijon

Depuis quelques années, la recherche se penche sur « l'imagerie motrice ». En quoi cela consiste ?

L'imagerie motrice est la représentation mentale du mouvement et de ses sensations associées. Au début des années 1990, les chercheurs ont constaté qu'il était possible de gagner de la force avec un entraînement imaginé. De nombreux chercheurs se penchent sur les mécanismes nerveux mis en jeu. Des études ont montré que cette représentation mentale sollicite le système nerveux de la même façon que le mouvement réel au niveau du cortex cérébral. Mais de l'activation du cortex moteur par l'imagination au bénéfice musculaire, de nombreuses questions restent posées à la recherche.

Quels sont vos travaux dans ce domaine ?

Mes travaux portent sur les structures neurophysiologiques mises en jeu lors de l'imagerie motrice.

Lors d'un mouvement réel, le cortex moteur envoie un signal au muscle via la moelle épinière afin de réaliser le mouvement. Lors de l'imagination du mouvement, la question est de savoir ce que devient l'influx créé dans le cortex puisque le muscle ne se contracte pas. Atteint-il quand même la moelle épinière ? Pour le démontrer, nous avons utilisé la stimulation magnétique transcrânienne chez des volontaires au repos pour générer chez eux un infime influx nerveux cortical et analyser tous les paramètres neurophysiologiques. Nous avons ainsi montré qu'un infime influx généré par le cortex moteur était suffisant pour détecter une activité dans la moelle épinière, bien que trop faible pour engendrer une contraction.

En utilisant l'imagerie motrice, nous avons mis en évidence cette activité spinale mais uniquement quand elle est associée à une mobilisation passive du segment du squelette concerné. Par exemple, c'était le cas lorsqu'on demandait aux sujets d'imaginer un

mouvement du bras pendant que leur bras était étiré passivement.

Cela signifie que l'activité du système nerveux liée à l'imagerie motrice ne dépend pas uniquement de l'influx du cortex, mais également des entrées sensorielles générées par les capteurs physiologiques de position du muscle et des articulations.

La rééducation motrice par l'imagination et non par des mouvements, est-ce vraiment envisageable ?

C'est envisageable, mais en complément d'une rééducation par le mouvement. L'intérêt de l'imagerie réside dans la sollicitation du système nerveux. Celui-ci est comme le muscle, si on ne le sollicite pas, il s'amenuise. Or, dans les premiers stades de la rééducation, l'enjeu est de limiter la perte de performance. Ils consistent souvent en la mobilisation passive des segments. Or, c'est ici que l'imagerie motrice pourrait intervenir puisque d'après nos travaux le retour sensoriel généré par le mouvement passif, couplé à l'influx nerveux généré par l'imagerie motrice, aurait un impact certain sur la commande du mouvement. La performance motrice dépend tout autant de la commande nerveuse que des aspects mécaniques du système musculo-squelettique. L'imagerie, n'agissant que sur cette commande, s'avère donc être un complément et non un substitut à une rééducation par le mouvement.



L'activité physique cérébrale. Une bobine électromagnétique placée sur la tête du sujet va stimuler la zone motrice du cerveau. On enregistre les signaux électriques qui se produisent en surface du muscle.
©Inserm/Grospretre Sidney



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

SESSION 3 : ACTIVITÉ PHYSIQUE COMME TRAITEMENT DES RHUMATISMES ET MALADIES MUSCULO-SQUELETTIQUES : QUELLES PREUVES D'EFFICACITÉ ?

GRAVITÉ, STRESS MÉCANIQUE ET OS



© Inserm/Guénat, François

3 QUESTIONS à

Laurence Vico,
Directrice de l'unité Inserm U1059
«Biologie intégrative du tissu
osseux», Université Jean Monnet,
Saint-Etienne

Pourquoi le tissu osseux est-il sensible aux conditions auxquelles nous le soumettons ?

Le tissu osseux comme tout tissu vivant réagit à son environnement qu'il soit métabolique (régulations hormonales, nutritionnelles...) ou mécanique. Le squelette est un tissu de soutien minéralisé qui a un rôle de protection des organes vitaux (cerveau, cœur, poumons) et qui permet à notre corps de se mouvoir et de s'ériger contre le vecteur gravitaire.

Tout au long de la vie, le squelette évolue (croissance, échange de minéraux, rôle endocrinien, ajustements structuraux subtils permettant de résister aux forces qui lui sont appliquées) grâce aux activités cellulaires conjointes de cellules ostéoclastiques qui le résorbent et ostéoblastiques qui le synthétisent. Ainsi l'équilibre entre ces activités cellulaires est en permanence sollicité et façonne sa composition et micro-architecture. Le vieillissement, l'inactivité physique, la ménopause ou certaines maladies atteignent sa composition et sa capacité de ré-ajustement, le rendant ainsi plus fragile.

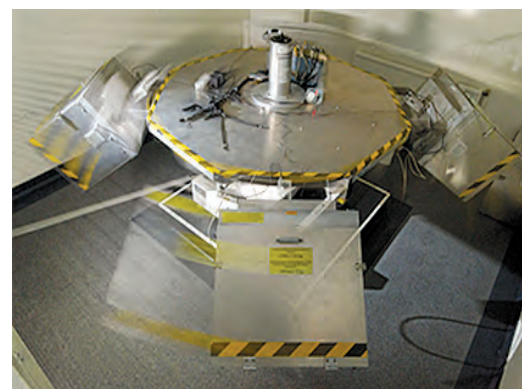
Vous étudiez le comportement de l'os face à des conditions extrêmes, comme chez les spationautes ou les grands sportifs, pourquoi ?

En effet ces conditions extrêmes se situent au minimum ou au maximum de l'échelle des contraintes mécaniques. Minimum pour l'exposition à l'impesanteur ou, au contraire, maximum lors de sports à fort impact ou lors d'expositions trop répétées à un stimulus mécanique. Ce sont donc pour nous des modèles permettant de comprendre l'adaptation ou la non-adaptation de ce tissu afin d'en dégager des lois de comportement et les seuils d'adaptation. Comme l'os n'est pas qu'un simple matériau, nous devons tenir compte également de l'état physiopathologique qui interfère avec les conditions biomécaniques.

Quelles sont les retombées de vos travaux pour les personnes qui présentent une fragilité osseuse ?

Nous savons que certains sports dits à impact sont bénéfiques pour le système osseux mais ils sont inapplicables et même dangereux pour les personnes fragiles. Notre tâche est de comprendre comment les signaux mécaniques - et ils sont très variés ! - façonnent le squelette, via les cellules osseuses (c'est la mécanotransduction) afin d'adapter pour chaque sujet en fonction de son âge, sexe et état physiologique, les stimuli capables de maintenir voire renforcer l'appareil musculo-squelettique. Nos recherches actuelles visent à comprendre et utiliser le vecteur gravitaire, générateur d'accélération, comme stimulus mécanique efficace pour renforcer les os, les muscles et l'équilibre postural des personnes fragiles. Pour cela il faut pouvoir faire varier le vecteur g : les conditions spatiales d'impesanteur le réduisent considérablement et l'hypergravité (obtenue par centrifugation) l'augmente.

On peut aussi le faire varier de manière rythmique comme lors de vibrations du corps entier délivrées par des plateaux vibrants. Le tout est de définir les bonnes conditions d'application, c'est-à-dire celles qui seront bénéfiques pour tout l'organisme. Ainsi les études que nous menons s'efforcent d'être les plus intégrées possibles (squelette, muscles, articulations, vascularisation, hormones, composition corporelle...). Des travaux chez l'animal nous ont apporté une certaine connaissance et ont permis la mise en route d'une étude clinique chez des femmes ménopausées sédentaires.



Expérimentation d'hypergravité par centrifugation sur des rongeurs pour l'analyse des modifications osseuses en conditions extrêmes - Plateau centrifugeuse 5G du CNES.

Unité U1059 Inserm - Université Jean Monnet, Saint-Etienne. © Inserm/Guénat, François



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

ACTIVITÉ PHYSIQUE ET ARTHROSE : QUELLES PREUVES D'EFFICACITÉ



3 QUESTIONS au

Pr. Serge Poiraud, Professeur de médecine physique et de réadaptation, Université Paris 5, chef du service de rééducation à l'hôpital Cochin, Paris

Comment peut-on évaluer l'efficacité de l'activité physique sur l'arthrose ?

Les critères d'efficacité utilisés pour évaluer l'effet des exercices dans l'arthrose ne diffèrent pas de ceux utilisés pour évaluer les autres traitements notamment pharmacologiques. Il s'agit essentiellement de l'évaluation de la gêne fonctionnelle (handicap) et de la douleur.

Existe-t-il des programmes d'exercices codifiés ?

Les programmes d'exercices utilisés sont variés et hétérogènes. Ils sont cependant de mieux en mieux décrits. Des supports papier ou informatiques sont disponibles pour certains d'entre eux. Schématiquement, les programmes comprennent généralement des exercices de renforcement musculaire, d'entretien ou de gain des mobilités articulaires et d'entretien de la forme physique générale (exercices en endurance ou aérobies).

Les programmes sont adaptés en fonction de l'âge, du type d'arthrose et l'on tient également de plus en plus compte de la motivation des patients.

Selon vous, quelle doit être la place de l'activité physique dans la prise en charge des personnes souffrant d'arthrose ?

Les programmes d'exercices et d'activités physiques font partie intégrante des traitements de première intention de l'arthrose. Leur efficacité est assez bien démontrée et les effets observés sont souvent supérieurs à ceux obtenus avec des traitements pharmacologiques.



Détail du programme proposé pour l'arthrose du genou avec lien vidéo - Tiré du programme « standard » d'exercices physiques à retrouver sur <http://www.rhumatismes.net>



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

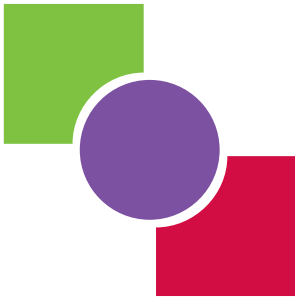
DE LA RECHERCHE AUX SOINS : MAIN TENDUE

NOUVELLES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ POUR LES RHUMATISANTS : AVANTAGES ET LIMITES.

Les technologies pour la santé font fortement évoluer la recherche et la médecine depuis ces 10 dernières années en apportant aux chercheurs, aux cliniciens et aux biologistes non seulement de nouveaux outils mais aussi de nouvelles approches. Elles sont essentielles pour progresser dans la connaissance des maladies et mettre au point - et en place - des solutions diagnostiques et de prise en charge thérapeutique. Parmi les nouvelles technologies, celles de « l'E-Santé » sont en plein boom. Elles sont basées sur les Technologies de l'Information et de la Communication (TIC) et proposent de nombreux outils et services accessibles aux personnes malades ou attentives à leur santé. Les objectifs avancés par les producteurs sont multiples : aide à la décision médicale, suivi biométrique du patient, observance du traitement, partage d'information, accès au diagnostic et au soin, autonomie, prévention...

Il peut s'agir d'outils connectés, d'applications sur smartphones, de plateformes collaboratives de données de patients sur Internet. Mais les questions éthiques sont au cœur des enjeux de l'E-santé (responsabilité des acteurs, consentement informé, protection des données personnelles, interrelations entre les acteurs, etc...).

Frédéric Durand-Salmon et Pierre Chauvin nous donnent leurs points de vue sur les avantages et limites de ces nouvelles technologies notamment pour les personnes présentant des maladies chroniques comme les rhumatismes. Laure Gossec, rhumatologue engagée dans le projet EPOC (Etude Patient : Opinions et Craintes), assurera la modération de la table ronde.



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ RHUMATISMES & MALADIES MUSCULO-SQUELETTIQUES



AVANTAGES

Frédéric Durand-Salmon,
Fondateur et président
de la société BePatient

J'aborde les avantages en trois points :

Apport de la santé mobile pour la médecine et la santé publique : la révolution n'est pas la santé mobile, elle est ailleurs. La santé publique s'est fondée sur la problématique des maladies infectieuses et autour de l'hygiène ; l'époque actuelle voit l'avènement des maladies chroniques, mouvement accentué par le vieillissement des populations. Cet état de fait modifie considérablement le parcours de soins : il s'agit de passer du « cure » au « care ». Il faut accompagner le patient dans sa vie avec la maladie, agir en prévention secondaire sur les composantes comportementales omniprésentes dans ces pathologies, intervenir autour des épisodes aigus récurrents pour prévenir les hospitalisations, accélérer le retour à domicile. La santé mobile ne peut être considérée dans ce cadre comme une mode : elle est un outil, une réponse. Elle accompagne la mutation nécessaire de la médecine, elle répond aux enjeux de santé publique : prévention accrue, amélioration de l'efficacité des systèmes de santé (planification, coordination, télésurveillance). Elle pourrait palier la diminution des ressources professionnelles et contribuer à une plus grande égalité d'accès.

Apport de la santé mobile pour le patient : Que ce soit en matière de « bien vieillir » ou de maladie chronique, l'individu-patient se trouve au cœur de la prévention et du soin. La santé mobile accompagne l'évolution du rôle du patient. Elle incite à une attitude participative, responsable, au travers d'auto-mesure par des capteurs, la mise en place d'objectifs et de dispositifs d'encouragement, l'accès à des documents de soutien à l'éducation. L'objectif est d'améliorer l'observance, l'adhérence, la compliance, au travers d'outils d'échanges facilités avec les professionnels de santé et des communautés de patients présentant la même problématique. La santé mobile est, là aussi, un outil permettant de répondre à l'objectif d'empowerment du patient.

Le big data : Le dernier aspect de la santé mobile est de générer un gros volume de données à caractère de santé. Ces données pourraient s'avérer essentielles pour la recherche épidémiologique, pour l'évaluation médico-économique, pour des réorganisations des systèmes de santé entraînant des gains de productivité et des économies substantielles. Cet avantage pourrait être la limite : promotion et protection des droits de la personne et promotion et protection de la santé sont désormais indissociables.



LIMITES

Pierre Chauvin,
Directeur de recherche Inserm,
directeur de l'Equipe de recherche
en épidémiologie sociale (ERES) de
l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie
et de Santé Publique (UMRS 1136,
Inserm et Sorbonne Universités
UPMC), à Paris

Les nouvelles technologies de la santé, et notamment les nouvelles technologies de l'information et de la communication (NTIC) dont nous parlons ici, présentent une opportunité formidable de développer de nouveaux outils et de nouveaux services en direction des malades, dans de nombreuses maladies chroniques. On détaillera ici deux limites principales - ou plutôt deux conditions indispensables pour des bénéfices tangibles.

A l'échelon individuel, la maladie chronique (notamment en rhumatologie) est une expérience subjective unique qui s'inscrit dans la biographie, les conditions de vie et les normes de santé et de bien-être propres à chaque individu. La récente revue de la littérature conduite par Laure Gossec⁽¹⁾ montre bien, par exemple, à la fois la variété des retentissements physiques, psychologiques et sociaux des polyarthrites rhumatoïdes et la relative rareté des études sur le sujet. L'étude qualitative conduite à sa suite a confirmé la prégnance des peurs et des craintes des malades : qu'elles soient médicalement fondées ou non, ces expériences subjectives sont importantes à prendre en compte et appellent des réponses, une écoute, une aide. Des études plus précises, quantitatives, sur ces typologies subjectives sont sans doute nécessaires pour répondre aux attentes du plus grand nombre. C'est l'objet de l'étude EPOC (Etude Patient : Opinions et Craintes) en cours⁽²⁾. Or trop d'outils privilégient une approche biomédicale de la maladie. Dans d'autres maladies (le cancer, le VIH, le diabète), les NTIC n'ont apporté une réelle valeur ajoutée qu'à partir du moment où ils ont pris en compte les expériences vécues des malades et leurs propres objectifs de soins. Des études ont montré, dans ces domaines, depuis assez longtemps, la divergence entre les objectifs biomédicaux des soignants (respectivement la rémission, l'annulation de la charge virale, l'équilibre glycémique) et les objectifs des patients (ne pas souffrir, préserver ses identités et ses rôles sociaux).

A l'échelon de la population, on reviendra sur les concepts de loi inverse de l'information (inverse information law) et des soins (inverse care law) pour montrer comment se prémunir d'un constat assez général (mais pas inéluctable) : toute innovation en matière d'information ou de soins tend à creuser les inégalités sociales de santé et de soins. Dès lors, une stratégie de santé publique cherchant à tirer le meilleur parti de ces nouvelles technologies devraient s'attacher à les développer en priorité pour les publics qui en ont le plus besoin. Entre développements spécifiques, approches communautaires et « universalisme proportionné », toutes les stratégies et toutes les initiatives méritent d'être mobilisées et capitalisées de façon pragmatique.

(1) Gossec L, Berenbaum F, Chauvin P, Lamiraud K, Russo-Marie F, Joubert JM, Saraux A. Reporting of patient-perceived impact of rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis over 10 years : a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jul; 53(7): 1274-81. doi: 10.1093/rheumatology/ket480. (Article en accès libre)

(2) Projet EPOC (Etude Patient : Opinions et Craintes) : Les étapes clés sur le site <http://www.fondation-arthritis.org/la-recherche/projet-epoc-les-etapes-cles.html>144900



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

DE LA RECHERCHE AUX SOINS : MAIN TENDUE

MÉDECINE RÉGÉNÉRATRICE ET THÉRAPIES CELLULAIRES : QUE FAUT-IL EN ATTENDRE ?



3 QUESTIONS à

Christian Jorgensen,
Professeur d'université et chef de service au
CHRU de Montpellier, directeur de l'Institut de
Médecine Régénératrice et de Biothérapie
et de l'unité Inserm U844 « Cellules souches
mésenchymateuses, environnement
articulaire et immunothérapies de la
polyarthrite rhumatoïde »

**La médecine régénérative a pour but de créer
des tissus vivants fonctionnels pour remplacer
des tissus ou des organes endommagés. Quelles
en sont les approches dans le domaine de la
recherche en rhumatologie ?**

Les approches sont multiples. L'une d'elles repose sur la reprogrammation de cellules adultes en cellules souches pluripotentes (« induced pluripotent stem cells » ou cellules iPS) ; elle utilise leur capacité à se différencier en différents types de cellules adultes. Des résultats expérimentaux montrent que nous pouvons reprogrammer des cellules adultes en progéniteurs pluripotents et les différencier en chondrocytes (les cellules du cartilage) ou en ostéocytes (les cellules du tissu osseux).

Une autre approche consiste à isoler les cellules stromales mésenchymateuses présentes dans la moelle osseuse ou le tissu adipeux. Ces cellules possèdent des capacités de sécrétion de facteurs de croissance et de stimulation des cellules souches endogènes du cartilage et des os. Elles ont montré leur potentiel thérapeutique dans la réparation de tissus endommagés chez des modèles animaux. C'est sur cette approche que repose le projet européen ADIPOA coordonné par le CHRU de Montpellier. Son objectif est de tester un nouveau traitement contre l'arthrose à l'aide de ces cellules souches.

Il a débuté en octobre 2012 avec une phase 1 : chez 18 patients atteints d'arthrose débutante, des cellules souches adipocytaires ont été injectées dans l'articulation comme une simple « bio-infiltration ». Les résultats de cet essai clinique, qui devraient être publiés fin 2014, montrent que le processus est bien toléré et nous permettent de mieux préciser la dose optimale.

Quel est l'enjeu de cette approche ?

Ces cellules biologiquement actives ouvrent de nouvelles perspectives qui modifient la façon de penser un médicament. L'enjeu est important car les applications thérapeutiques de cette approche concernent les maladies dégénératives comme l'arthrose des genoux, de la hanche, les discopathies mais aussi les maladies inflammatoires comme le lupus, la polyarthrite, la sclérodermie. En effet, ces cellules stromales ont également l'intérêt de sécréter des facteurs anti-inflammatoires et immunomodulateurs. Les essais sont encore préliminaires mais encourageants.

Quelle est la prochaine étape du projet européen ADIPOA ?

Nous sommes en attente de financement complémentaire et de partenariats pour développer la technique et proposer une étude clinique de confirmation. Une phase 2 devrait commencer début 2015, la date sera disponible sur le site officiel. Elle portera à priori sur une centaine de patients.



Pour suivre le projet ADIPOA :

<http://www.chu-montpellier.fr/fr/ADIPOA/>



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ RHUMATISMES & MALADIES MUSCULO-SQUELETTIQUES

© Inserm/Berquet, Etienne



3 QUESTIONS à

Véronique Billat,
Professeur des Universités,
chercheuse en physiologie,
directrice de l'unité U902 (Inserm
- Université d'Evry Val d'Essonne)
«Unité de biologie intégrative des
adaptations à l'exercice (UBIAE) »

Votre équipe cherche à améliorer la performance motrice aussi bien chez les grands sportifs que chez les malades. Quelle est votre démarche ?

Je travaille depuis plus de 20 ans sur la personnalisation de l'entraînement ; celle-ci est basée principalement sur des critères physiologiques d'adaptation en réponse à un exercice calibré selon un protocole rigoureux ou bien à un exercice auto administré par la personne en fonction de ses sensations. Voici 10 ans j'ai fondé un laboratoire, labellisé Inserm, au Genopole d'Evry pour comprendre les mécanismes moléculaires de ces adaptations à l'effort. Nous travaillons sur des modèles animaux mais également en utilisant et validant des techniques moins invasives comme la métabolomique. Celle-ci peut mesurer les produits du catabolisme post effort sur des échantillons d'urine, et ainsi être utilisée par exemple à l'arrivée d'un marathon. Notre laboratoire se déplace sur les lieux de vie et d'activités physiques comme les maisons de retraite, les stades, les salles de sports, les écoles, la montagne et la ville. Nous pouvons tout aussi bien mesurer des contraintes physiologiques imposées par un déplacement en transports en



EXERCICE PHYSIQUE ET RHUMATISMES

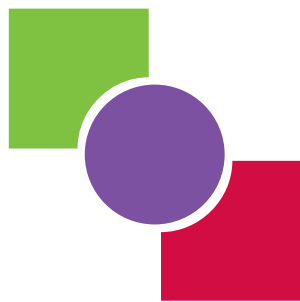
commun à Paris que par des escalades au sommet de l'Everest ou du Mont Blanc. Nous nous adressons à tout âge, genre et condition physique puisque nous avons même entraîné et conseillé un centenaire, Robert Marchand, qui a établi le record de vitesse cycliste (23,5 km/h) à 100 ans et qui l'a pulvérisé (26,9 km/h) à ...103 ans.

Est-ce que vos travaux s'appliquent aux personnes rhumatisantes ?

Comme nous travaillons avec des personnes âgées, nous supposons que oui ! Pour cette population, il est très important de respecter le confort et le plaisir de la personne à pratiquer un exercice ; par exemple pour le vélo, nous tenons compte de la force et de la cadence de pédalage, pour en proposer un dosage rigoureux permettant une pratique agréable. Nous utilisons l'échelle perceptivo-physiologique de Borg sur la pénibilité ressentie, sachant que la douleur fait partie de ce ressenti.

Quelles sont les applications possibles ou existantes pour elles ?

Des applications sont en effet possibles. Si l'idée intéresse une équipe de cliniciens, nous sommes disposés à élaborer un protocole basé sur un arbre décisionnel permettant d'entraîner la personne rhumatisante efficacement aux plans cardiovasculaire et musculaire tout en respectant la douleur. Il faut reconditionner cette personne de façon durable pour freiner son vieillissement. L'espérance de vie en bonne santé étant corrélée à la consommation maximale d'oxygène (le fameux VO2max), nous sommes capables d'améliorer ce facteur de santé par nos protocoles d'entraînement personnalisés. LA médecine de demain est celle de la prévention des effets délétères de l'âge et il sera intéressant d'adresser la question des effets de l'exercice bien dosé sur l'évolution de maladies articulaires comme le rhumatisme. Nous attendons beaucoup des échanges qui auront lieu à l'occasion de ce rassemblement prometteur.



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

PARTENAIRES

**Des fondations et des associations
aux côtés des chercheurs
pour soutenir la recherche sur les rhumatismes
et les maladies musculo-squelettiques...
et organiser cette journée !**



La Fondation Arthritis a été créée en 2006 par une association de malades avec l'objectif de faire avancer la recherche pour guérir les rhumatismes les plus graves comme les rhumatismes inflammatoires chroniques et l'arthrose des membres. Reconnue d'utilité publique (RUP) par décret du premier ministre dès 2006, elle a reçu à sa création des fonds propres de la famille Courtin et de l'État. Chaque année, elle est soutenue par le mécénat du groupe Clarins qui prend en charge l'ensemble des frais de fonctionnement.

Ainsi, 100% des dons collectés sont redistribués à la recherche. Elle a distribué à ce jour plus de 8 millions d'euros aux équipes de recherches et a soutenu plus de 550 projets de recherche grâce aux dons des entreprises mécènes et du grand public. Elle a notamment participé aux avancées majeures de la Rhumatologie qui ont abouti à un test diagnostique de la polyarthrite rhumatoïde mondialement utilisé et à l'avènement des biothérapies.

La Fondation Arthritis soutient tous les aspects de la recherche avec un effort tout particulier pour favoriser la recherche translationnelle. A ce titre, elle propose d'aider les équipes mixtes de chercheurs et de cliniciens à promouvoir des projets innovants, à la fois pour développer de nouveaux outils diagnostiques, mais aussi pour trouver de nouveaux traitements pour les rhumatismes graves. L'aspect clinique de la recherche, celle qui se fait au contact direct des patients et de leur famille, est également soutenu : incitation au développement d'études épidémiologiques ou d'essais cliniques innovants.

Dans chacun de ces grands domaines de la recherche, La Fondation Arthritis, sur l'avis de son Conseil Scientifique, a à cœur de soutenir les meilleurs projets et les équipes les plus dynamiques, dans un souci de complémentarité avec les organismes publics de financement de la recherche, et dans une perspective d'excellence au plan international. La Fondation s'appuie également sur un collectif de 6 associations qui représente la voix et l'expérience des malades. Ce collectif intervient dans les choix des programmes de recherche et les décisions votées en Conseil d'Administration. Première fondation privée de récolte de fonds pour la recherche sur les rhumatismes, elle lance le premier réseaux d'excellence de recherche français sur l'arthrose à travers son projet ROAD : Research on osteoarthritis diseases. Près de 700 000 euros seront investis pour découvrir de nouvelles voies thérapeutiques sur l'arthrose. (<http://www.reseau-raod.com/>)

<http://www.fondation-arthritis.org>



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

PARTENAIRES



Depuis 1969, la Société Française de Rhumatologie mène des études sur les maladies des os et des articulations et sur les rhumatismes inflammatoires. Aujourd'hui, la société rassemble

les rhumatologues universitaires, hospitaliers et libéraux, sur l'ensemble des questions scientifiques qui font l'actualité de la rhumatologie.

En 2011, la Société Française de Rhumatologie a ouvert le Portail Internet de la Rhumatologie qui s'adresse à la fois aux professionnels de santé et au grand public. Ce portail diffuse les informations scientifiques issues des derniers travaux de la recherche et tient à jour l'ensemble des informations nécessaires à une meilleure prise en charge des patients atteints de maladies osseuses et articulaires.

<http://www.larhumatologie.fr>



Fonds de dotation pour la recherche contre les maladies des os et des articulations

Depuis de nombreuses années, la Société Française de Rhumatologie finance tous les ans sur ses fonds propres des projets de recherche fondamentale et de recherche clinique. La SFR s'est imposée comme la Société Savante francophone qui réunit les meilleurs experts de la Rhumatologie. C'est dans ce contexte où la recherche fondamentale et la recherche clinique doivent nécessairement se développer pour répondre aux besoins des malades que la Société Française de Rhumatologie a créé en 2012 France Rhumatismes. En faisant appel à la générosité du public et à celle des entreprises, France Rhumatismes vise à fédérer l'ensemble des scientifiques autour de ses objectifs prioritaires. Ce fonds de dotation a pour finalité de financer des projets ambitieux afin que les malades puissent profiter de nouvelles avancées thérapeutiques.



alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

L'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé a été créée en 2009 et rassemble les principaux organismes et établissements impliqués dans la recherche en sciences de la vie et de la santé. Elle a pour objectifs d'assurer la cohérence des actions au niveau national, ainsi que la créativité et l'excellence de la recherche française.

L'Institut Thématique Multi-Organismes « Circulation Métabolisme Nutrition » (ITMO CMN) est l'un des 10 ITMOs qui forment les piliers d'Aviesan. Ses domaines thématiques concernent le cœur et les vaisseaux, les glandes endocrines, le foie, le rein, les os et les articulations, et l'ensemble des organes mis en jeu par l'alimentation

Ses missions :

- Coordonner, au sein d'Aviesan, la recherche institutionnelle dans ces domaines;
- Assurer la programmation scientifique dans les thématiques qu'il couvre ;
- Participer à l'animation des communautés scientifiques ;
- Répondre à la complémentarité entre recherche institutionnelle et recherche biotechnologique et industrielle ;
- Assurer le lien avec les sociétés savantes et les associations de patients.

<http://www.aviesan.fr>



VIEILLIR EN BONNE SANTÉ
RHUMATISMES & MALADIES
MUSCULO-SQUELETTIQUES

13 OCT. 2014

PARIS - Pavillon de l'Eau
77, avenue de Versailles - 16°

Inscriptions :

<http://journee-rmsd.sciencesconf.org/registration/index>

(Inscription gratuite, mais obligatoire)

Réalisation : Françoise Reboul Salze (InfoScienceSanté)

Maquette : Franck Rocquain pour la Fondation Arthritis

Ensemble Contre les Rhumatismes

France
Rhumatismes

SFRG

ARTHRITIS
Fondation & Rhumatismes

ovieson
Alliance nationale
pour la science de la vie et de la santé