

EXPANSCIENCE®
LABORATOIRES

en partenariat avec



DOSSIER DE PRESSE

LE PROJET **ROAD**



S O M M A I R E

■ LE MESSAGE p.2

■ POURQUOI LE CHOIX DU PROJET ROAD

- . Un projet de Recherche unique p.3
- . Des objectifs ambitieux p.4
- . Des chercheurs issus de toute la France p.8
- . Les premiers résultats publiés prometteurs p.10
- . Pour résumer ROAD en chiffres p.11

■ Focus sur : L'ARTHROSE, UNE MALADIE COMPLEXE p.12

- . L'arthrose en chiffres p.13
- . Les idées reçues p.14
- . Ce qu'il faut retenir p.15

MESSAGE

EXPANSCIENCE et ARTHRITIS une recherche unique pour guérir l'arthrose

Aujourd'hui encore, tous les patients souffrant d'arthrose restent en attente d'un traitement curatif.

C'est dans ce contexte que les Laboratoires Expanscience et la Fondation Arthritis s'associent dans le projet de Recherche ROAD «**R**esearch on **O**steo**A**rthritis **D**iseases» pour mieux comprendre les différents types d'arthrose et trouver de nouveaux traitements personnalisés.

Pour la première fois en France, 50 ans d'expérience cumulée sont mis au service de la recherche sur l'arthrose, avec pour objectif final de guérir les patients. L'engagement financier de 1,2M viendra accélérer les découvertes, pour un premier essai chez l'homme planifié dans 3 à 5 ans.



POURQUOI

LE CHOIX DU PROJET ROAD ?

ROAD : un projet de recherche unique en France

Le projet ROAD s'appuie sur le premier réseau de recherche sur l'arthrose en France. En effet, pour la première fois, les 7 meilleurs laboratoires académiques et cliniques spécialistes de l'arthrose travaillent ensemble de façon structurée.

Depuis fin 2014, ils conjuguent leurs talents pour chercher à soigner l'arthrose et non plus seulement en soulager les symptômes. Le réseau comprend sept équipes de chercheurs (à Nantes, Saint Etienne, Nancy, Montpellier et trois à Paris), sept centres hospitaliers universitaires et un institut de médecine régénératrice.

La recherche combinée sur les biomarqueurs qui permettent de classer les types d'arthrose, les biomatériaux servant de véhicule, associés aux cellules souches qui vont reconstruire le cartilage est totalement innovante en France, et à la pointe de la recherche européenne et mondiale.

DES OBJECTIFS AMBITIEUX

À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif contre l'arthrose des membres inférieurs. C'est l'association d'un ensemble de traitements médicamenteux et non médicamenteux qui se révèle la plus efficace.

Les solutions non médicamenteuses comme l'activité physique régulière, la perte de poids sont efficaces (de façon générale, une perte de poids de 10 % améliore de 25 % la qualité de vie des arthrosiques). Les patients peuvent également avoir recours à d'autres aides : techniques (attelles de repos, cannes, orthèses...), kinésithérapie, acupuncture, ou encore thermalisme...

Du côté des médicaments, le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens pris pendant les poussées permettent de contrôler la douleur et limiter les réactions inflammatoires. Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente, peuvent soulager la douleur et la gêne fonctionnelle. Mais on n'arrête pas la maladie.

Tous les espoirs des malades reposent donc sur une stratégie de recherche nouvelle, afin de trouver enfin des traitements efficaces pour ralentir le développement de la maladie, voire la guérir en régénérant le cartilage. Pour y parvenir, il faut d'abord comprendre finement les mécanismes de cette pathologie, d'où la nécessité d'un travail en synergie rassemblant des compétences multi-disciplinaires. C'est tout l'intérêt du projet de recherche en réseau ROAD qui s'est fixé 3 objectifs.

OBJECTIF N°1

Classifier les différents types d'arthrose chez la souris

Travail piloté par
le Professeur Francis Berenbaum,

*professeur des universités, praticien hospitalier,
université Pierre&Marie Curie,
AP-HP Hopital Saint-Antoine, Paris.*

Les chercheurs vont reproduire les différentes formes d'arthrose chez des souris, afin de pouvoir observer et comprendre ce qui se passe dans leur organisme.

Leur but : découvrir un ou plusieurs mécanismes moléculaires qui viendraient déclencher la destruction prématurée du cartilage, pour pouvoir ensuite mieux les contrer avec un traitement ciblé.

Plusieurs pistes de recherche sont en cours comme par exemple comprendre le rôle exact des cytokines (protéines naturelles produites par des cellules de l'articulation, et par le tissu adipeux chez les obèses) dans le déclenchement et l'extension de la maladie, comprendre comment le stress mécanique et l'inflammation agissent sur la destruction du cartilage. Dans tous les cas, les chercheurs tentent de trouver puis d'identifier des molécules spécifiques de chaque type d'arthrose, ce qui est une première étape indispensable vers la mise au point de traitements ciblés. Peut-être ces travaux sur la souris permettront-ils aussi d'identifier des biomarqueurs de la maladie, c'est-à-dire des caractéristiques biologiques mesurables qui pourront ensuite être utilisées pour le dépistage, le diagnostic, la réponse à un traitement. Enfin, ces découvertes à venir sur la compréhension des mécanismes de dégradation du cartilage devraient aider à la conception de biomatériaux qui mimeront avec efficacité le tissu vivant.

OBJECTIF N°2

Classifier chez l'Homme les arthroses du genou et créer la première banque nationale de tissus humains arthrosiques

Travail piloté par
le Professeur Francois Rannou,

*rhumatologue et rééducateur,
Hôpital Cochin, Paris et INSERM U1124.*

En partenariat avec les 7 CHU participant à ce projet, les chercheurs vont collecter, avec le consentement éclairé des patients, les genoux arthrosiques qui ont dû être remplacés par une prothèse. Chaque tissu (synovial, cartilage, graisse et os) sera ensuite classé selon différentes caractéristiques biologiques (âge, sexe, origine), et répertorié selon des règles très précises afin de pouvoir être mis à disposition des chercheurs du monde entier qui en feront la demande.

Cette biobanque tissulaire, une première mondiale, devrait s'enrichir chaque année et ainsi constituer rapidement un outil de travail de qualité, disponible en grande quantité. Les différentes recherches qui pourront être menées grâce à cette biobanque devraient permettre de mieux comprendre les mécanismes d'altération de l'état de santé, de diagnostiquer l'arthrose plus précocement, de prévoir son évolution (voire son déclenchement) et de mettre au point des traitements personnalisés.



À QUOI SERT UNE BIOBANQUE ?

Sur le même principe qu'une bibliothèque, une biobanque renferme une collection d'échantillons biologiques destinés à la recherche scientifique, en biologie et en médecine. Ces échantillons biologiques sont associés à des données démographiques, biologiques et cliniques concernant le patient de qui proviennent les échantillons, ainsi que des données inhérentes au type d'échantillon et sa traçabilité.

Les biobanques permettent de comprendre les facteurs biologiques et environnementaux des pathologies, qu'il s'agisse des mécanismes de développement et de progression d'une maladie, du suivi de cohortes de populations (analyse de leurs expositions à différents facteurs environnementaux, interactions gènes-environnement) ou encore de la détermination de biomarqueurs, véritables indicateurs de processus biologiques ou de réponses aux traitements.

OBJECTIF N°3

Identifier de nouveaux biomarqueurs et des cibles spécifiques, afin de développer des stratégies thérapeutiques innovantes

Travail piloté par
le Professeur Christian Jorgensen,

Montpellier Inserm U844.

À l'heure actuelle, plusieurs techniques chirurgicales, notamment des greffes de chondrocytes (cellules du cartilage), sont capables de restaurer le cartilage, mais elles sont insatisfaisantes car difficiles à mettre en place. L'une des thérapies d'avenir est l'utilisation de biomatériaux pour véhiculer des cellules souches jusque dans l'articulation, afin de régénérer le cartilage ou de le remplacer. Mais pour y parvenir il faut d'abord mieux comprendre la biologie de ces cellules souches mésenchymateuses (CSM). Parallèlement il faut développer de nouveaux biomatériaux. On sait déjà régénérer l'os avec des gels, des céramiques, il faudrait maintenant développer «un gel qu'on va injecter dans le genou par exemple et qui va transporter des cellules au pouvoir antiinflammatoire, explique le Pr Guicheux.

Autre piste : trouver le biomatériau idéal et l'utiliser en tant que matrice, l'ensemencer avec des cellules appropriées et y ajouter des molécules biologiquement actives (facteurs de croissance) permettant aux cellules de se différencier et de se multiplier vers le tissu à régénérer. On peut aussi imaginer des cellules que l'on pourrait «encapsuler» comme une bulle de savon, afin qu'elles transportent des anticorps dirigés contre une protéine qui s'exprime dans l'arthrose.

LES CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES : UNE PISTE PROMETTEUSE

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) proviennent essentiellement de la moelle osseuse. Mises en culture, elles ont la particularité de pouvoir se transformer en cellules graisseuses (adipocytes), osseuses (ostéoblastes) ou cartilagineuses (chondrocytes) et de s'auto-renouveler. Les chercheurs espèrent pouvoir injecter ces CSM aux patients pour réparer et prévenir les lésions du cartilage dans les

articulations. Autre piste de recherche : utiliser les CSM pour libérer des substances qui envoient un signal aux propres cellules du patient pour réparer les dommages. La difficulté est de les véhiculer jusqu'à l'articulation et de s'assurer qu'une fois parvenues au cartilage, elles ne seront pas éliminées ni dispersées.

DES CHERCHEURS ISSUS DE TOUTE LA FRANCE

**Laboratoire d'Ingénierie
Ostéo-Articulaire et Dentaire,
Inserm U791
Nantes**

Jérôme Guicheux et ses chercheurs se consacrent aux traitements des maladies du squelette, notamment aux biomatériaux et aux cellules-souches.

**Laboratoire de Biologie
du Tissu Osseux,
Inserm U 1059
Saint-Etienne**

Le Pr Marie-Hélène Lafage-Proust et son équipe étudient le rôle potentiel des vaisseaux du tissu osseux dans le développement de l'arthrose.

Portrait de
Jérôme Guicheux
leader du projet

Jérôme Guicheux, codirige le Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire (LIOAD), INSERM U791 à Nantes, historiquement centré sur le développement de biomatériaux de substitution osseuse.

Aujourd'hui, le groupe dirigé par Jérôme Guicheux travaille sur les maladies du squelette, dont l'arthrose, notamment en vue de découvrir comment régénérer le cartilage détruit avec des cellules souches et des biomatériaux. C'est ce que l'on appelle la médecine régénérative.



VOUS AVEZ DIT *biomatériaux?*

Les biomatériaux sont définis comme des « matériaux non vivants utilisés dans un dispositif médical et conçus pour interagir avec des systèmes biologiques ». (Conférences de consensus de Chester (Royaume-Uni, 1986, 1991).

Parmi les matériaux utilisés, on trouve des métaux, des céramiques, des polymères, des matériaux d'origine naturelle (corail, collagène...) et depuis peu des matériaux hybrides qui intègrent des cultures in

situ de cellules souches dans le but de régénérer un tissu ou un organe lésé.

Les biomatériaux sont soumis à plusieurs contraintes lors de l'implantation chez un patient. Ils doivent supporter les contraintes physiques exercées par le corps humain (pression des articulations par exemple) et chimiques, n'avoir aucun impact négatif sur la santé du patient (risque d'infection, rejet, substances toxiques ou cancérigènes).

Laboratoire de Biologie de l'os et du cartilage « BIOSCAR », Inserm U 1132

Paris

Le Pr Martine Cohen Solal et son équipe travaillent sur le rôle du tissu osseux dans le développement de l'arthrose et les facteurs qui prédisposent à la fragilité.

Laboratoire d'ingénierie moléculaire et physiopathologie articulaire, UMR 7365 CNRS-UL

Vandoeuvre-lès-Nancy

L'équipe de Jean-Yves Jouzeau, cherche à identifier de nouveaux mécanismes de contrôle de l'inflammation articulaire et de la dégénérescence du cartilage.

Laboratoire Pharmacologie, Toxicologie et Signalisation Cellulaire du cartilage et du disque intervertébral, Inserm UMR-S1124

Paris

Le Pr François Rannou et son équipe essaient de comprendre comment les stress mécanique et inflammatoire agissent sur la destruction du cartilage et du disque intervertébral.

Laboratoire environnement articulaire et immunothérapie de la PR, L'Institut Médecine régénératrice de Montpellier (IRMB), unité Inserm U844 (Cellules souches mésenchymateuses, environnement articulaire et immunothérapie de la polyarthrite rhumatoïde), CSM

Montpellier

L'objectif de ce laboratoire dirigé par le Pr Christian Jorgensen : développer de thérapies innovantes pour la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose, par exemple en injectant des cellules souches directement dans le genou pour réduire l'inflammation et prévenir les lésions du cartilage.

Laboratoire Inserm UMRS 938, Université Pierre & Marie Curie

Paris

Le Pr Francis Berenbaum et son équipe veulent mieux comprendre l'arthrose en identifiant les sous-groupes de patients arthrosiques, afin de rechercher ensuite de nouvelles cibles thérapeutiques pour une médecine personnalisée.

LES PREMIERS RÉSULTATS PUBLIÉS PROMETTEURS

Parmi ces résultats, il a été mis au point un nouveau matériau pour la reconstruction du cartilage. L'oxygène pourrait servir à réguler la calcification du cartilage régénéré par les cellules souches. Le collagène de type X serait modulé lors de l'activité sportive et serait associé à la préservation du cartilage. Il a été découvert un nouveau mécanisme anti-inflammatoire dans les chondrocytes. L'adiponectine semble associée à l'arthrose et pourrait être étudiée comme cible thérapeutique potentielle.

A la suite des 3 années passées les objectifs fixés lors de la phase n°1 devront être atteints, c'est à dire :

1. PHYSIOPATHOLOGIE

Identification des cibles thérapeutiques potentielles de la famille du TGF- β les plus pertinentes, pour caractériser les différents types d'arthrose chez la souris.

2. BIO-BANQUE

Mise en place d'une bio-banque de tissu humain arthrosique, une première mondiale

3. THÉRAPIE

Identification et développement de biomatériaux et de cellules souches pour le traitement de l'arthrose : preuve de concept

POUR RÉSUMER
ROAD
EN CHIFFRES

1

FONDATION D'UTILITÉ PUBLIQUE

1

LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

7

LABORATOIRES ACADÉMIQUES ET CLINIQUES

UN INVESTISSEMENT DE

1,2M€

3 OBJECTIFS PRÉCIS / **3** ANS DE TRAVAIL

10 MILLIONS
DE PERSONNES CONCERNÉES
EN FRANCE

Site dédié : <http://reseau-road.com/>

FOCUS SUR :

L'ARTHROSE UNE MALADIE COMPLEXE

Marcher, bouger, tenir des objets tout cela est possible grâce aux articulations. Soumises à des forces importantes tout au long de la vie, elles subissent des traumatismes, sans compter les pathologies qui peuvent abîmer les articulations et notamment le cartilage. C'est le cas dans l'arthrose, une maladie qui véhicule encore bien des idées fausses.

L'arthrose est la forme la plus commune des maladies articulaires, associée à une invalidité importante.

Par ailleurs, les mécanismes moléculaires impliqués dans l'arthrose restent largement inconnus. A ce jour, l'arthrose reste une maladie incurable, dû à un manque de nouvelles cibles thérapeutiques et à une limitation à définir le pronostic à un stade précoce de la maladie. Aussi, les instances européennes ont-elles décidé d'agir et d'inscrire l'arthrose comme une priorité dans l'Europe de la Recherche («Horizon 2020»).

L'ARTHROSE EN CHIFFRES EN FRANCE*



nombre de personnes
souffrant d'arthrose
en France



Pourcentage de personnes
souffrant d'arthrose
avant l'âge de 40 ans



Coût annuel en euros
qui place l'arthrose au 2^e rang
des maladies chroniques
et comme véritable problème
de santé publique.

LES IDÉES REÇUES

"L'arthrose est due au vieillissement naturel du cartilage"

FAUX

Elle est due plutôt à une usure prématurée qui résulte de l'association de plusieurs mécanismes et de plusieurs facteurs. Certes, l'arthrose est plus fréquente quand on vieillit, mais tout le monde n'en souffre pas. On estime que 35 % des arthrosiques ont commencé à avoir mal avant l'âge de 40 ans. Ce qu'on fait subir à ses articulations compte sans doute plus que l'âge. Si elle augmente effectivement avec l'âge, c'est parce que l'avancée en âge s'accompagne d'une augmentation des facteurs prédisposant à cette maladie.

"L'arthrose ne touche pas toutes les articulations"

FAUX

Elle peut toucher l'ensemble des articulations du squelette, avec des conséquences socio-économiques extrêmement importantes. L'arthrose du rachis (colonne vertébrale) que l'on classe en général dans le mal de dos classique est de loin la forme d'arthrose la plus répandue (59 %). Viennent ensuite les articulations des genoux (gonarthrose), des mains, de l'épaule, des hanches (coxarthrose)...

"Plus les signes sont avancés à la radio, plus on a mal"

FAUX

La douleur n'est pas toujours proportionnelle aux lésions que l'on observe en imagerie, surtout dans l'arthrose de la hanche. On peut être très gêné pour marcher alors que sur le cliché, la destruction semble peu importante. On peut aussi voir des signes d'arthrose sur la radio et que la personne souffre de gêne ou de douleur.

"Il faut bouger le moins possible"

FAUX

Au contraire, il ne faut pas s'économiser et entre les poussées, garder une activité physique pour conserver une tonicité. C'est aussi l'un des moyens de prévenir l'arthrose. L'idéal : les sports dans l'eau, le rameur, le vélo... à condition de s'arrêter dès que la douleur apparaît.

CE QU'IL FAUT RETENIR

L'arthrose est une forme de rhumatisme.

L'arthrose se caractérise par l'accélération de la destruction du cartilage et une diminution de sa capacité à se renouveler.

Une douleur inévitable

Le principal symptôme est incontestablement la douleur qui apparaît à l'effort, à l'appui et cède au repos. Au début, elle ne se manifeste que pendant la journée. Ensuite, les poussées inflammatoires s'installent, traduisant la réaction de la synoviale pour éliminer les déchets dus à la destruction du cartilage. La douleur devient alors aussi nocturne et le dérouillage matinal est de plus en plus long. S'ensuit une raideur articulaire plus ou moins handicapante.

Un pronostic imprévisible

L'arthrose peut évoluer selon trois schémas:

- Destruction rapide avec une aggravation continue et mise en place d'une prothèse au bout de quelques années à peine
- Poussées douloureuses et aigües qui obligent à mettre l'articulation au repos en attendant que les anti-inflammatoires agissent
- Evolution lente et progressive sans véritable handicap pendant 10 ou 20 ans, avec une destruction du cartilage sur plusieurs années.

*Sources

SFR, 2006 - Livre blanc de l'arthrose

Le Pen C., 2005 - Revue du rhumatisme 72, page 1326-1330

Association between adiponectin and cartilage degradation in human osteoarthritis.

Francin P, Abot A., Guillaume C., Moulin D., Bianchi A., Gegout-Pottie P., Jouzeau J.Y., Mainard D., Presle N. Osteoarthritis Cartilage. 2014 Mar;22(3):519-26.

Fenofibrate vs pioglitazone :

Comparative study of the anti-arthritic potencies of PPAR-alpha and PPAR-gamma agonists in rat adjuvant-induced arthritis.

Koufany M, Jouzeau JY, Moulin D. Biomed Mater Eng. 2014;24(1 Suppl):81-8.

Oxidative stress-induced expression of HSP70 contributes to the inhibitory effect of 15d-PGJ2 on inducible prostaglandin pathway in chondrocytes.

Bianchi A, Moulin D, Hupont S, Koufany M, Netter P, Reboul P, Jouzeau JY. Free Radic Biol Med. 2014 Nov;76:114-26.

Age-related changes in the articular cartilage of the stifle joint in non-working and working German Shepherd dogs.

Francuski J, Radovanovi A, Andri N, Krsti V, Bogdanovi D, Hadzi V, Todorovi V, Lazarevi Macanovi M, Sourice Petit S, Beck-Cormier S, Guicheux J, Gauthier O, Kovacevi Filipovi M. J Comp Pathol. 2014 Nov;151(4):363-74.

Mével E, Monfoulet LE, Merceron C, Coxam V, Wittrant Y, Beck L, Guicheux J. Drug Discov Today. 2014 Oct;19(10):1649-58.

Inverse regulation of early and late chondrogenic differentiation by oxygen tension provides cues for stem cell-based cartilage tissue engineering.

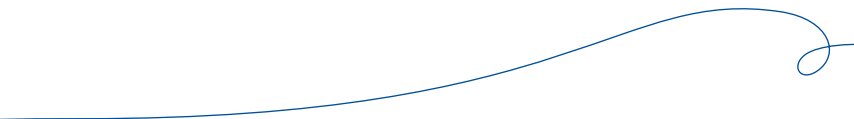
Portron S, Hivernaud V, Merceron C, Lesoeur J, Masson M, Gauthier O, Vinatier C, Beck L, Guicheux J.
Cell Physiol Biochem. 2015;35(3):841-57.

Emerging targets in osteoarthritis therapy.

Goldring MB, Berenbaum F
Curr Opin Pharmacol. 2015 Jun;22:51-63.

Enriching a cellulose hydrogel with a biologically active marine exopolysaccharide for cell-based cartilage engineering.

Rederstorff E, Rethore G, Weiss P, Sourice S, Beck-Cormier S, Mathieu E, Maillasson M, Jacques Y, Collic-Jouault S, Fellah BH, Guicheux J, Vinatier C.
J Tissue Eng Regen Med. 2015 Mar 30.



LABORATOIRES EXPANSCIENCE

10, avenue de l'Arche - 92419 Courbevoie Cedex - FRANCE
Tél. : +33 (0)1 43 34 60 00 - Fax : +33 (0)1 43 34 60 00

expanscience.com