médecine/sciences 2018 ; 34 : 267-70

Chroniques génomiques

Hémophilie : la thérapie génique, enfin…

Bertrand Jordan

UMR 7268 ADÉS,
Aix-Marseille, Université/EFS/
CNRS ; CoReBio PACA,
case 901, Parc scientifique
de Luminy, 13288 Marseille
Cedex 09, France.
brjordan@orange.fr

L'hémophilie est une des premières maladies héréditaires pour lesquelles le mécanisme pathologique ait été élucidé ; les gènes impliqués, ceux du Facteur VIII de coagulation (FVIII) pour l'hémophilie A et du Facteur IX (FIX) pour l'hémophilie B, sont situés vers l'extrémité du bras long du chromosome X et ont été isolés dès le début des années 1980. Il s'agit là d'affections relativement fréquentes, 1 sur 5 000 garçons pour A et sur 20 000 pour B, et dont le pronostic en l'absence de traitement est sombre : le retard de coagulation du sang entraîne une détérioration des articulations au moindre saignement à ce niveau, et les patients deviennent rapidement infirmes [1]. Le traitement par injection de facteurs de coagulation purifiés, soit régulièrement à titre préventif, soit à la demande, permet de corriger cette déficience et aboutit à une qualité de vie et une longévité quasiment normales - pour autant que la préparation utilisée soit de bonne qualité, comme l'a montré *a contrario* l'affaire dite « du sang contaminé » due à l'emploi de facteurs contaminés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) [1]. Ce type de problème a été réglé par l'emploi de FVIII et FIX recombinants ; reste que le traitement est assez contraignant et très onéreux : son coût annuel est de l'ordre de 300 000 euros [2] (plus faible en France grâce à un procédé de fabrication original), ce qui le réserve aux patients bénéficiant d'un système de santé inclusif comme le nôtre ou, aux États-Unis, d'une très bonne assurance - sans parler des pays pauvres où le traitement est hors de portée de la plupart des malades.

Un bon candidat, de multiples tentatives

C'est donc tout naturellement que l'on a pensé à l'hémophilie dès que sont apparues les perspectives de thérapie génique vers la fin des années 1980. Cela d'autant plus que cette affection correspond *a priori* à un cas favorable : les facteurs de coagulation sont normalement produits dans plusieurs tissus accessibles dont le foie, ils sont ensuite libérés dans la circulation et leur concentration n'est pas critique. Il suffit qu'ils soient présents à 5 ou 10 % du niveau normal pour atténuer très fortement les symptômes de l'hémophilie, qui disparaissent complètement dès un niveau de 30 % de la normale [3]. On sait les doser de manière précise, ce qui permet d'évaluer objectivement le résultat d'une thérapie. Enfin leur gène est de taille raisonnable, surtout pour le FIX dont l'ADNc (ADN complémentaire) ne mesure que 1 400 nucléotides ce qui rend son transport par un vecteur relativement aisé. Pour le FVIII, la taille de l'ADNc (8 000 nucléotides) est moins favorable, ce qui explique que la plupart des premières tentatives aient porté sur le FIX bien que l'hémophilie B qui lui correspond soit nettement moins fréquente que l'hémophilie A.

La première tentative de thérapie génique a eu lieu dès 1991, à Shanghai, avec des résultats peu probants (publiés en 1993 [4]) et accompagnés d'une polémique sur les conditions règlementaires dans lesquelles l'essai avait été effectué. De nombreux essais de phase I ont suivi, souvent précédés de travaux sur un modèle animal (généralement canin). Ils ont utilisé différents vecteurs dérivés de rétrovirus, d'adénovirus et de virus adéno-associés (AAV) en ciblant soit les cellules musculaires (avec injection dans le muscle), soit le foie avec des vecteurs incluant un promoteur spécifique de cet organe et une administration par la veine portale. Il n'est évidemment pas possible de décrire tous ces travaux dans le cadre d'une « *Chronique Génomique* » ; on peut noter que dans l'ensemble les résultats ont été, jusqu'à tout récemment, encourageants mais limités et ne permettant pas encore d'envisager le passage à des essais de phase III et à un emploi de la technique en clinique [3].

Les problèmes rencontrés sont d'ailleurs communs à bien des tentatives de thérapie génique : réaction immunitaire du patient contre le vecteur viral employé, imposant une limite à la dose utilisable ; expression à un niveau trop faible du gène introduit, n'aboutissant pas à une correction cliniquement significative du phénotype ; et enfin extinction progressive de l'expression du transgène et retour à la situation de départ. S'y est rajouté, dans certains cas, un problème spécifique, l'apparition d'anticorps dirigés contre le facteur de

coagulation, due au fait que ces molécules étant absentes chez les patients sont reconnues comme du non-soi et induisent une réponse immunitaire : ce phénomène, qui peut également se produire lors du traitement par injection de FVIII ou FIX, aboutit lui aussi à la perte de l'amélioration apportée par la thérapie génique [3].

Ce n'est que tout récemment (en décembre 2017) qu'ont été publiés les résultats d'essais cliniques (entamés en 2015) montrant de manière convaincante une correction de l'hémophilie A [5] ou B [6] par thérapie génique. Comme on le verra, ces succès, maintenant indéniables [7], ne reposent pas sur des approches radicalement nouvelles, mais sur une mise au point précise et sur l'emploi de quelques astuces permettant d'améliorer suffisamment le résultat pour le rendre indiscutable et cliniquement significatif.

Un succès pour le Facteur IX (hémophilie B)

Le premier article, paru début décembre 2017 [6], émane d'un ensemble de laboratoires Nord-Américains (États-Unis et Canada) et Australiens, associés à une entreprise, *Spark Therapeutics* (Philadelphie). Il présente les résultats intermédiaires pour un groupe de 10 patients hémophiles déficients en FIX traités par une construction à base de virus AAV contenant un ADNc correspondant au variant *Padua* du gène : il s'agit d'un variant naturel dont l'activité spécifique est environ 10 fois plus élevée que la normale[1]. Cet ADNc est placé sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie et ses codons sont optimisés[2] pour une meilleure expression. Parmi les critères de recrutement des patients, figure l'absence d'anticorps anti-AAV, afin de limiter le risque de réactions immunitaires contre le vecteur. La construction, appelée SPK-9001, est administrée par perfusion à la dose de 5×10^{11} génomes viraux par kg de poids. Les patients sont ensuite suivis durant une année avec la mesure de l'activité du FIX et de divers autres paramètres, notamment celle des aminotransférases hépatiques (signe d'une toxicité hépatique). La *Figure 1* montre les niveaux plasmatiques de FIX mesurés chez chaque patient au fil des 52 semaines suivant le traitement, exprimés en pourcentage du niveau normal. On voit que l'on atteint rapidement un plateau qui se situe entre 20 et 45 % du niveau normal – suffisant *a priori* pour une correction phénotypique complète - et que ce plateau semble stable chez la majorité des malades. C'est donc un excellent résultat, qui est confirmé par le fait que le nombre d'épisodes de saignement, qui était supérieur à 10 en moyenne dans l'année précédant la thérapie, tombe à zéro pour tous les participants sauf un (4 épisodes) dans l'année suivant le traitement, tandis que l'utilisation de FIX injectable (librement disponible) tombe elle aussi à zéro sauf pour le même patient. Les auteurs font remarquer au passage que, pour ces dix malades, l'économie annuelle réalisée est de 3,6 millions de dollars [6] - on voit poindre l'amorce d'un débat sur le prix auquel cette thérapie sera commercialisée. Il n'a pas été observé de toxicité particulière à part une élévation des aminotransférases chez un patient ; par ailleurs, des anticorps anti-capside d'AAV sont apparus chez deux patients.

Au total, il s'agit indéniablement d'un résultat très positif, montrant une correction durable de l'hémophilie B chez tous les patients traités, sans effet secondaire notable. Ce succès est dû à une mise au point très sérieuse, à la chance que représente la découverte du variant *Padua* – qui fait gagner un facteur dix sur l'activité de la molécule ! - et à l'optimisation de tous les paramètres : les auteurs ont à l'évidence tiré parti du travail accumulé au fil des années pour mettre toutes les chances de leur côté. Reste que leur traitement ne peut s'appliquer qu'à des patients ne présentant pas d'immunité anti-AAV[3] et que l'effectif de cet essai est faible, comme il convient pour une phase I : il va falloir confirmer ce succès, idéalement par une phase III si les résultats finaux de cet essai confirment ce qui est observé ici. Mais c'est indubitablement une belle réussite et *Spark Therapeutics* peut s'en féliciter. Notons que cette entreprise, de création récente (en 2013), a déjà réussi une belle performance : elle est la première à avoir obtenu, le 19 décembre 2017, l'aval de la *Federal drug administration* (FDA) pour la thérapie génique d'une affection héréditaire, en l'occurrence le traitement d'une forme de dystrophie de la rétine liée au gène *RPE65* (codant la *retinoid isomerohydrolase*) grâce à un vecteur de type AAV [8]. Le prix de cette thérapie, baptisée Luxturna, vient d'être fixé à 850 000 dollars américains (425 000 dollars par œil)...

Et c'est le tour de l'hémophilie A (Facteur VIII)

Quelques semaines plus tard (fin décembre 2017), des résultats tout aussi spectaculaires sont publiés dans la même revue pour la correction du déficit en facteur VIII [5]. L'article émane de plusieurs laboratoires britanniques associés à une entreprise californienne, *BioMarin*. Il s'agit là aussi des résultats intermédiaires d'un essai de phase I débuté en 2015 et qui a porté sur neuf patients. Le vecteur utilisé est un dérivé de type AAV5 (AAV sérotype 5) contenant un ADNc de FVIII raccourci par l'élimination des séquences correspondant au domaine B de la protéine[4] (non nécessaire pour son activité), dont les codons ont été optimisés et qui est placé sous la direction d'un promoteur

[1] Le variant *Padua* du gène codant le Facteur IX (ou FIX), présente une mutation R338L qui confère à la protéine une activité 8 à 10 fois supérieure à la normale.

[2] L'optimisation consiste à choisir, parmi les codons synonymes d'un acide aminé, celui qui correspond à l'ARN de transfert le plus abondant dans le tissu cible afin de maximiser l'expression de la protéine.

[3] Le virus AAV étant impliqué dans le rhume banal, il est fort répandu

[4] La structure du facteur VIII est constituée de trois domaines A, B, C. Le domaine A de 330 amino-acides (AA) est constitué de trois exemplaires A1, A2, A3. Le domaine B de 983 AA est unique. Le domaine C est composé de deux segments C1, C2 de 150 AA chacun. La séquence des différents domaines, à partir de l'extrémité amino-terminale, est A1-A2-B-A3-C1-C2.

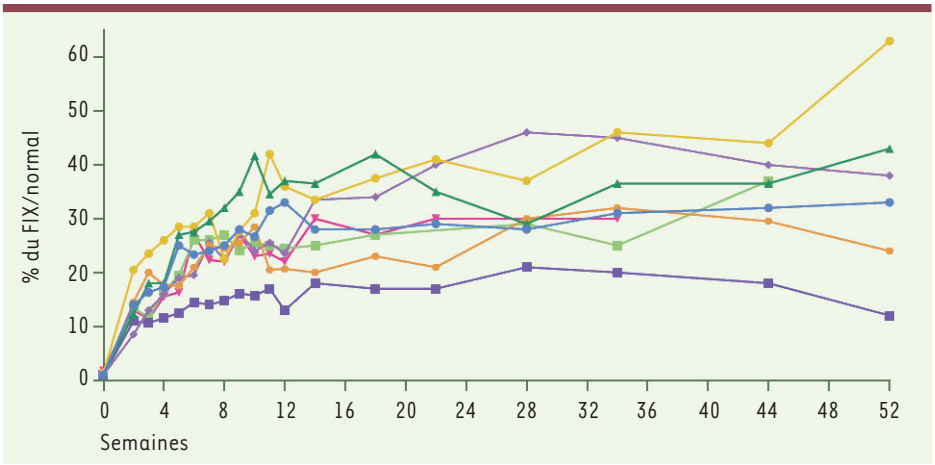

Figure 1. ***Niveaux plasmatiques de FIX chez chaque patient, exprimés en pourcentage du niveau normal, au cours des 52 semaines suivant la thérapie génique*** (certaines courbes s'arrêtent avant 52 semaines) (extrait remanié de la figure 1 de [6]).

spécifique du foie. Les patients sont bien sûr déficients en FVIII et, par ailleurs, ils ne présentent pas de réactivité immunologique vis-à-vis de la capside du virus AAV5. Le virus recombinant est administré par une seule perfusion à trois doses différentes (6×10^{12}, 2×10^{13} et 6×10^{13} génomes viraux par kg). Notons que ces doses sont très supérieures à celle (5×10^{11}) utilisée dans le travail précédent (FIX) : c'est sans doute pour compenser une activité moins forte du FVIII transgénique, puisqu'on n'a pas ici la chance de disposer d'un variant à haute activité. En fait, les deux premières doses ont été échelonnées dans le temps et ne concernent chacune qu'un seul patient ; en l'absence de problème constaté, les sept patients restants ont reçu la dose la plus forte. Ils ont, de fait, présenté une élévation notable du niveau d'aminotransférase (signant une atteinte hépatique) et ont été traités avec succès par l'administration de glucocorticoïdes. Les patients ont été suivis sur une année et le niveau plasmatique de FVIII a été régulièrement mesuré : tous les patients ayant reçu la dose élevée de virus recombinant ont présenté une activité de FVIII mesurable et, pour six d'entre eux, dans la gamme des valeurs physiologiques (de 50 à 150 unités par décilitre). La *Figure 2* montre les résultats pour l'un de ces patients : on voit que le niveau de FVIII augmente régulièrement dans les semaines suivant l'injection puis se stabilise vers 100 unités par décilitre, un niveau excellent et susceptible d'apporter une correction complète du phénotype. La *Figure 2* montre également le niveau d'alanine aminotransferase, qui dépasse la limite normale puis redescend vers la semaine 18 après traitement par glucocorticoïdes. Les deux patients traités à plus faible dose ne présentent pas d'activité FVIII, ce qui montre bien que la dose injectée est critique. C'est au total un excellent résultat, qui est confirmé par les données fonctionnelles : le nombre moyen d'épisodes de saignement, pour chacun de ces six patients, tombe de 16 par année avant traitement, à 2 après, et le nombre d'infusions de FVIII de 138 à 2. Autant dire qu'ils sont pratiquement guéris, pour autant que l'expression du facteur de coagulation se poursuive durablement au-delà de la première année.

D'autres paramètres méritent d'être mentionnés. Tous les patients présentent, après traitement, des anticorps anti-AAV5 : cela poserait problème s'il s'avérait nécessaire de répéter la thérapie... Par ailleurs, les auteurs ont réalisé une étude assez complète de la libération du vecteur AAV5 dans les différents tissus, et ont montré sa présence persistante au fil du temps : il n'a atteint la limite de détection par PCR quantitative qu'au bout de 52 semaines chez les deux patients traités aux faibles doses. Chez les sept autres, il est encore présent dans le sang et, de manière variable, dans quelques tissus au bout de 52 semaines - notamment dans le sperme chez trois d'entre eux. Cela soulève le risque de transmission involontaire (« thérapie génique germinale par inadvertance ») même si la purification de spermatozoïdes montre que ceux-ci ne contiennent pas de séquences virales. Ce souci est illustré par une phrase un peu sibylline : « les membres du foyer des participants n'ont pas été analysés »[5].

Un succès indéniable, et quelques inconnues

Ces résultats sont très positifs et ont été salués par toute la presse – et par la Bourse... les actions de *BioMarin* ont monté de 10 dollars le jour de prépublication de l'article. La guérison de l'hémophilie est-elle en vue, comme l'annonce l'éditorial du *New England Journal of Medicine* du 28 décembre (*A cure for hemophilia within reach*) ? [7]. Il semble bien que oui, car pour la première fois une correction significative et durable des hémophilies A et B est obtenue sur la quasi-totalité des patients participant à un essai de thérapie génique. Reste qu'il s'agit là d'essais de phase I (ou I/II), avec un effectif très faible, et qu'ils doivent impérativement être suivis

[5] *"The household contacts of the participants were not examined".*

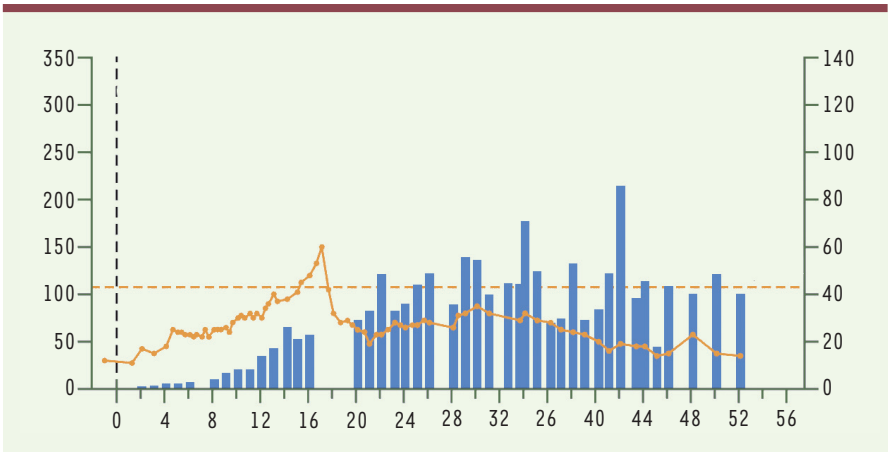

Figure 2. ***Niveaux plasmatiques de FVIII (barres bleues, échelle de gauche en unités par décilitre) et d'alanine aminotransferase (ligne jaune, échelle de droite en unités par litre) chez le patient 3 au cours des 52 semaines suivant le traitement.*** La ligne pointillée indique la valeur limite normale pour l'aminotransferase (extrait partiel remanié de la figure 1 de [5]).

d'essais de phase III portant sur des dizaines de malades. De fait, un essai de phase III dont le sponsor est *BioMarin* a déjà débuté, il doit inclure 40 malades (essai NCT03370913). Il sera particulièrement important d'étudier l'évolution à long terme de ces patients afin de savoir si leur guérison est définitive : cela prendra beaucoup de temps, et ce n'est pas gagné puisque le vecteur AAV ne s'intègre pas dans l'ADN du malade mais reste sous forme d'un épisome qui pourrait, à la longue, être perdu ou inactivé. Compte tenu de la qualité des résultats déjà obtenus, on peut néanmoins prévoir que cette nouvelle thérapie génique va être assez rapidement approuvée et mise sur le marché, c'est en tous cas ce qu'attendent les industriels impliqués, ... ainsi que de nombreux malades. Se posera alors la question du prix auquel le « SPK-9001 » (*Spark Therapeutics*) ou le « valoctocogene roxaparvovec » (*BioMarin*) vont être commercialisés. On peut prévoir que les entreprises prendront argument du coût élevé des traitements actuels (environ 300 000 euros par an, rappelons-le) pour annoncer des montants à sept chiffres, justifiés d'après eux par l'économie réalisée grâce à l'arrêt de l'emploi de facteurs FIX ou FVIII recombinants - sans parler de l'amélioration de la qualité de vie des patients. Ces arguments ont un certain poids, on peut pourtant remarquer que les succès actuels s'appuient sur des dizaines d'années de travaux largement réalisés dans le secteur public. Notons aussi qu'une fois la mise au point des vecteurs et des transgènes effectuée, la mise en œuvre d'un tel traitement (une injection intraveineuse et un suivi des aminotransférases) est bien moins complexe et onéreuse que celle des thérapies anticancéreuses fondées sur l'utilisation des CAR-T, dont le prix n'atteint pourtant pas le demi-million de dollars [9] (➜).

(➜) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, *m/s* n° 11, novembre 2017, page 1003

Ces points vont faire l'objet de discussions et sans doute de polémiques, il n'en reste pas moins qu'une étape décisive est (enfin) franchie et que les approches de thérapie génique deviennent réellement opérationnelles. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

SUMMARY

Effective gene therapy for hemophilia, at last...

Recent efforts at gene therapy for haemophilia A and B using AAV-derived vectors show durable expression of coagulation factors at significant levels, resulting in almost complete correction of the phenotype. This is the first success of gene therapy for a major hereditary disorder, and shows how continuous improvement of many components of the system has finally succeeded. Although these results must be confirmed with more patients and longer durations, they constitute a significant accomplishment for this approach after decades of frustration. ◊

RÉFÉRENCES

1. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis* 2012 ; 7 : 24.
2. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, *et al*. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood* 2013 ; 122 : 1129-36.
3. Murphy SL, High KA. Gene therapy for haemophilia. *Br J Haematol* 2008 ; 140 : 479-87.
4. Lu DR1, Zhou JM, Zheng B, *et al*. Stage I clinical trial of gene therapy for hemophilia B. *Sci China B* 1993 ; 36 : 1342-51.
5. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, *et al*. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 2519-30.
6. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, *et al*. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 2215-27.
7. Van den Berg. A cure for hemophilia within reach. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 2592-3.
8. FDA approves novel gene therapy to treat patients with a rare form of inherited vision loss. Communiqué de la FDA, 19 décembre 2017, voir : www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm589467.htm
9. Jordan B. Immunothérapie « CAR-T » : une autorisation qui fait date. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 1003-6.

TIRÉS À PART

B. Jordan

Institut de Recherche en Santé Publique
GIS-IReSP

Questions de santé publique

Un nouveau bulletin pour une meilleure visibilité des résultats de la recherche en santé publique

Les résultats de la recherche en santé publique souffrent en France d'un réel manque de visibilité. Ceci concerne aussi bien le monde académique (hors santé publique) que le grand public et les décideurs. Pour pallier ce déficit, l'IReSP a créé un bulletin à large diffusion intitulé « *Questions de santé publique* », largement inspiré du bulletin mensuel d'information de l'INED « *Populations et sociétés* ». L'objectif éditorial est de porter à la connaissance d'un large public (enseignants, étudiants, journalistes, décideurs, milieux de la recherche, associations, public concerné) les informations les plus récentes concernant des questions importantes de santé publique, rédigées de façon facilement lisible et compréhensible pour des non spécialistes, en garantissant que les informations publiées sont validées scientifiquement. La publication concerne des faits et non des positions. Au-delà de la présentation de résultats, les qualités pédagogiques de *Questions de santé publique* permettent au lecteur de mieux comprendre comment sont formulées et abordées les questions de santé publique et quelles sont les limites de ces études.

Nom .....

Prénom .....

Institution ..... **Fonction** .....

Spécialité ..... **Service** .....

Adresse .....

Ville .....

Code postal .....

Pays .....

Adresse électronique .....

à nous retourner par la poste ou par fax au 01 49 85 03 45

Questions de santé publique
EDP Sciences
109, avenue Aristide Briand
92541 Montrouge Cedex
France

Réservé aux abonnés de M/S
Recevez gratuitement et régulièrement
Questions de santé publique
en renvoyant ce document soigneusement rempli.

Questions de santé publique est une publication de l'Institut de Recherche en Santé Publique. ▮ **Directeur de la publication** : Corinne Alberti. ▮ **Rédacteur en chef** : Perrine Guillon. ▮ Réalisation : EDP Sciences.

SHARING SCIENCE: TOWARDS NEW HORIZONS

JULY 9-14 2018

About ESOF 2018

ESOF (EuroScience Open Forum) is the largest interdisciplinary science meeting in Europe. It is dedicated to scientific research and innovation and offers a unique framework for interaction and debate for scientists, innovators, policy makers, business people and the general public. (4000+ delegates from 80+ countries, 400+ journalists and science communicators, 150+ conferences, workshops and scientific sessions, 200+ events open to the general public, attended by more than 35 000 participants).

The 8th edition of ESOF will take place in Toulouse, France, from 9 till 14 July 2018.

THE CALL FOR SCIENTIFIC SESSION PROPOSALS IS NOW OPEN!

Discover 10 main themes and 4 cross-cutting themes and submission guideline on ESOF website:
www.esof.eu/en/about/programme/call-for-proposals.html

©studio urbain 2017

www.esof.eu

EuroScience

Université Fédérale Toulouse Midi-Pyrénées

ESOF 2018 EUROSCIENCE OPEN FORUM TOULOUSE

Inserm

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Chaque auteur de correspondance devra maintenant clairement s'identifier par son affiliation et son adresse e-mail comme faisant partie des 65 institutions qui ont adhéré à l'accord national afin que son article mis en ligne sur le site m/s soit en Open access (cela rend les articles accessibles en texte intégral à quiconque sans aucune restriction d'accès)
(voir le lien ci-dessous)
https://www.edpsciences.org/en/national-open-access-agreement-in-france/list-of-member-institutions-in-2018
De plus, de manière concomitante à l'envoi des épreuves en relecture, il sera demandé aux auteurs de correspondance rattachés à l'une des 65 institutions s'ils acceptent (ou non) que leur article soit mis en véritable Open access sur le site m/s, c'est-à-dire accessible en texte intégral pour toute personne dans le monde ayant un connexion internet

médecine/sciences (m/s) est une revue internationale mensuelle francophone de diffusion des connaissances scientifiques, médicales et en santé. Les articles qui y sont publiés s'adressent à des chercheurs scientifiques et cliniciens, des professeurs, des étudiants et des médecins. Ouverte à ce large public, la revue se veut compréhensible par tous, quelle que soit leur discipline. Elle rapporte les avancées les plus récentes de la recherche en biomédecine.

Les articles sont référencés dans PubMed depuis 2003, à l'exception des Brèves.

En écrivant dans *m/s*, les auteurs font partager aux lecteurs, dans leur langue, leur intérêt et même leur enthousiasme pour le sujet traité, en y apportant leur touche d'humour et de culture, surtout dans la partie Forum, où la plus grande liberté d'expression est autorisée. *m/s* s'adressant à un lectorat très varié, exige des auteurs de développer leurs sujets, en allant jusqu'au bout des connaissances scientifiques, quelle qu'en soit la difficulté. Notamment pour les Synthèses, états de l'art sur un sujet donné, dans un style clair et intelligible pour les non-spécialistes.

Les 3 rubriques de *m/s*

1. Les **Synthèses** font le point sur un sujet par un ou des auteurs spécialistes du domaine. Au-delà du catalogue des faits collectés, elles doivent permettre une vraie discussion des résultats scientifiques. Et des **Dossiers techniques** (exposé d'une technique ou d'un ensemble de techniques récemment développées dans le domaine biomédical).

2. Le **Forum** propose des articles de réflexion, c'est-à-dire, des *Perspectives* et des *Chroniques* sur des sujets objets de débats dans la communauté scientifique, ainsi que des revues sur l'histoire biomédicale, les sciences sociales et la santé, la santé et l'environnement, etc. Les *Faits* et *Chiffres* traitent de sujets dans les champs de l'épidémiologie, de la démographie, de l'économie de la santé..., avec des données chiffrées sous forme de tableaux.

3. Le **Magazine** est le reflet de l'actualité scientifique, faisant état, dans des textes courts, de résultats originaux importants récemment publiés. Il est constitué de *Nouvelles*, spontanées ou sollicitées, et de *Brèves*, courtes notes de lecture.

Normes générales de présentation des articles

Tous les articles doivent être soumis par voie électronique via le système Fontisworks (http://msc.fontismedia.com). La procédure est indiquée sur le site.

Attention : veiller à ce que les courriels provenant du site de gestion fontismedia ne soient pas reconnus comme spams par votre serveur et éliminés. Autoriser l'adresse **msc.fontismedia.com**

Nous attirons l'attention des auteurs sur les règles éditoriales présentées ci-dessous, en particulier en ce qui concerne le format des références. La rédaction pourra demander la modification du texte avant expertise, si celui-ci n'est pas conforme.

Règles spécifiques pour chaque type d'article

Les Synthèses et les textes de la section Forum

Les textes doivent comporter entre 15 000 et 20 000 caractères (espaces compris, références exclues), 30 à 40 références au maximum et 3 à 5 illustrations (figures et tableaux), avec un titre en français et en anglais. Les différentes sections de l'article seront réparties en paragraphes et sous-paragraphes.

Les textes seront accompagnés d'un résumé d'environ 700 caractères destiné à offrir un aperçu rapide du sujet, et d'un titre et d'un résumé en anglais d'environ 1 000 caractères, qui apparaîtront dans PubMed.

Mentionner les articles parus dans *m/s* sur le sujet traité dans les dernières années (à rechercher dans Pubmed ou sur le site).

Pour **les Synthèses**, il est également demandé un résumé graphique qui sera utilisé pour introduire l'article sur le site de *m/s*. Il s'agit d'un schéma ou figure permettant de véhiculer concisément et visuellement le message principal de l'article. Il sera soumis, sans légende, avec les autres figures en spécifiant « Résumé graphique ».

Les Nouvelles doivent compter entre 6 000 et 10 000 caractères au maximum (espaces compris, références exclues), 10 références au plus et 1 à 2 figures. Elles doivent comporter un titre en français et un en anglais. Elles ne comportent pas de résumé. Elles peuvent être composées de plusieurs paragraphes accompagnés d'un titre.

Les Brèves comportent 2 000 caractères au maximum (espaces compris), avec un maximum de 5 références ne mentionnant que le premier auteur et les références du journal (Ex : Dupont T, *et al. Science* 2010 ; 352 : 458-9.)

Règles générales pour tous les articles

La rédaction de *m/s* demande à tout auteur de se conformer aux quelques règles de base suivantes :

• définir les sigles et acronymes utilisés dans le texte, à l'intérieur de parenthèses et en italique lorsqu'il s'agit d'une dénomination en anglais. Ex : IL-1 (interleukine 1), MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) ;

• rassembler en tableaux et glossaires, ou définir en notes de bas de page, les précisions techniques, méthodologiques et les compléments d'information nécessaires à la compréhension du texte, mais qui pourraient le surcharger.

Tous les articles doivent être accompagnés des coordonnées de tous les auteurs : nom et prénom, institution, adresse professionnelle, téléphone, télécopie, courriel.

Les textes doivent être présentés en double interligne, taille de police 12. Les textes et tableaux doivent être soumis en tant que fichiers Word (enregistrements en .doc). Un format PDF sera demandé en supplément lors de la soumission électronique. Les illustrations doivent être en fichiers séparés. Tableaux et figures sont à appeler dans le texte (Ex : ***Tableau I***, ***Figure 1***). Les références citées dans les tableaux doivent apparaître sous la forme de numéros entre crochets [27] et être incluses dans la liste des références.

Illustrations

Les schémas doivent être soumis en format Illustrator ou PowerPoint, les photos en format haute qualité jpeg ou tif. Si nécessaire, l'échelle de l'image doit figurer dans l'illustration et sa valeur indiquée dans la légende. Le texte compris dans les illustrations ne doit pas comporter de majuscules, sauf pour : (1) le premier mot des phrases (ex : Voie d'induction ; Réponse à la stimulation) ; (2) les sigles et acronymes, qui seront définis dans la légende ; et (3) l'intitulé des sous-parties (A, B...)

Les légendes complètes et détaillées des figures et tableaux doivent être intégrées en fin de texte. Les illustrations sont numérotées avec des chiffres arabes (ex : *Figure 1*) et les tableaux avec des chiffres romains (ex : *Tableau II*). Celles qui ne sont pas originales ou qui ont été adaptées doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation de reproduction. Les abréviations utilisées dans les figures seront explicitées dans la légende correspondante.

Présentation des références

Les références sont appelées dans le texte par leurs numéros entre crochets ([1], [1, 2], [3-5]) et classées par ordre d'apparition dans l'article. Mentionner tous les noms des auteurs, suivis des initiales de leurs prénoms sans point ; au-delà de 4 auteurs, ne mentionner que les 3 premiers, suivis de, *et al*. Les titres de revue sont en abrégé sans point et en italique. Les numéros de pages sont sous la forme abrégée 100-12, pour 100-112.

Un fichier Endnote contenant le style *médecine/sciences* peut être téléchargé sur le site de Endnote : rubrique downloads, sous-rubrique styles, journal *medecine/sciences*

Le lien direct est : http://endnote.com/downloads/styles/medecinesciences

Il fonctionne avec la version endnoteX4 et plus (Mac et Pc)

Pour les articles de revues scientifiques

Sivori S, Falco M, Della Chiesa M, *et al.* CpG and double-stranded RNA trigger human NK cells by Toll-like receptors: induction of cytokine release and cytotoxicity against tumors and dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 10116-21.

Pour les ouvrages

Kupiec JJ, Sonigo P. *Ni Dieu ni gène*. Paris : Seuil, 2004 : 230 p.

Pour les chapitres d'ouvrages

Ménard D, Beaulieu JF, Boudreau F, *et al.* Gastrointestinal tract. In : Unsicker K, Krieglstein K, eds. *Cell signaling and growth factors*. New York : Wiley, 2005 : 755-90.

Très important : les auteurs sont priés de mentionner tout conflit d'intérêt potentiel concernant le manuscrit soumis à publication dans *m/s*, en particulier de nature financière. Cette information sera gardée confidentielle par la rédaction de *m/s* jusqu'à la publication de l'article.

Rédaction Paris :
francois.flori@edpsciences.org
thierry.jouault@inserm.fr
Tél. : +33 (0)6 09 34 98 84

m/s vous fait vivre en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

S'abonner, c'est profiter de nombreux avantages

La revue offre à ses lecteurs une grande diversité de textes sur les avancées de la recherche biologique et médicale, nationale et internationale. Elle se compose :

- d'une partie Magazine, reflet de l'actualité scientifique,
- de Synthèses, articles de fond dressant l'état des lieux sur une question scientifique, rédigées par des auteurs spécialistes du domaine,
- d'un Forum accueillant des textes variés d'histoire des sciences, de réflexion sur des questions de société, de sciences sociales et de santé publique, des faits et chiffres, ou des réactions à des articles publiés, tous rédigés avec une grande liberté d'expression,
- d'analyses critiques et de comptes rendus d'ouvrages.

Plus d'infos sur www.medecinesciences.org

OUI Je m'abonne à *m/s*

Nom - Prénom : .....

Institution : .....

Adresse : .....

CP ..... Localité : ..... Pays : .....

Tél. : ..... E-mail (obligatoire) : .....

PRIX TVA 2,1%	Institutions		Individuels		Étudiants*		Enseignants*	
	P + E	E	P + E	E	P + E	E	P + E	E
France	❍ 582 € HT 594,22 € TTC	Nous contacter	❍ 246 € TTC	❍ 146 € TTC	❍ 131 € TTC	❍ 87 € TTC	❍ 163 € TTC	❍ 115 € TTC
Reste de l'U.E.	❍ 711 € HT 725,93 € TTC		❍ 334 € TTC		❍ 184 € TTC		❍ 280 € TTC	
Reste du Monde	❍ 737 €		❍ 334 €	❍ 144 €	❍ 208 €	❍ 84 €	❍ 302 €	❍ 114 €

* joindre un justificatif

P + E : Papier et Électronique / E : Électronique seule

Paiement ❒ Envoyez-moi une facture proforma

❒ Chèque joint *(à l'ordre d'EDP Sciences)*

❒ Carte de crédit : ❒ Visa ❒ Eurocard ❒ American Express

N° de carte |__|__|__|__| |__|__|__|__| |__|__|__|__| |__|__|__|__|

Date de validité |__|__| / |__|__| Code crypto |__|__|__|

Date : ..... /..... /.....

Signature :

une publication du groupe edp sciences

À retourner à : **EDP Sciences - Service abonnement**
17, avenue du Hoggar - P.A. de Courtaboeuf - 91944 Les Ulis Cedex A, France
Tél. : +33 (0)1 69 18 75 75 - Fax : +33 (0)1 69 86 07 65 -
subscribers@edpsciences.org