

RECHERCHE & SANTÉ

N°105

Soutenir la Fondation pour la Recherche Médicale



7 LA RECHERCHE EN DIRECT

**Diabète de type 1 :
guérir, enfin?**

25 LA FONDATION ET VOUS

**Statuts :
la Fondation
« nouvelle génération »**

15 DOSSIER

Maladie d'Alzheimer
Quand le cerveau se dérobe

JANVIER • 2006

page
4page
8page
15page
30

4 LA RECHERCHE EN DIRECT

- 4 Myopathie : la cellule souche, « mécano » du muscle
- 6 Pathologies vasculaires : des vaisseaux sanguins à la demande
- 7 Diabète de type 1 : guérir, enfin ?

8 LE DON URGENT

Maladie d'Alzheimer : la recherche attaque le mal à la racine

Soigner la maladie d'Alzheimer nécessite d'identifier les causes et de les traiter. Pour l'heure, les traitements ne soulagent que les symptômes. Afin d'enrayer le processus de dégénérescence à sa source, les scientifiques ont déjà identifié les lésions responsables, les plaques amyloïdes. Les efforts de recherche visent maintenant à développer des stratégies pour bloquer leur formation ou les détruire.

- 10 Cancer : des nanobombes au cœur des tumeurs
- 11 Dermatologie : pansements de peau fœtale pour grands brûlés

13 ENTRETIENS CROISÉS

Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer sans savoir la soigner ?

15 DOSSIER MALADIE D'ALZHEIMER

Quand le cerveau se dérobe

- 17 Traitements : attaquer la maladie sur tous les fronts
- 19 Point de vue du Pr Françoise Forette : des efforts à poursuivre...
- 20 EN IMAGES
Des lésions aux symptômes
- 22 Initiative : une banque de cerveaux pour accélérer la recherche
- 23 VIE PRATIQUE
Identifier les signes d'alerte, de l'examen au diagnostic, le parcours médical, l'accompagnement social

25 LA FONDATION ET VOUS

- 25 Statuts : la Fondation « nouvelle génération »
- 26 Pr Jean Bernard : « Pour moi, la Fondation a été un territoire alliant science, progrès et amitié »
- 29 Legs orientés, dans le respect de vos volontés
- 30 Grâce à la Fondation : de meilleurs droits pour les jeunes chercheurs
- 32 VOS QUESTIONS/NOS RÉPONSES
Grippe aviaire : le plus gros risque, c'est la psychose
Prélèvement automatique : pour un soutien plus efficace aux chercheurs
- 35 ON SE DIT TOUT



Bruno Garcin-Gasser

P Jean Bernard, fondateur de la Fondation pour la Recherche Médicale. Pierre Joly, président du conseil de surveillance. Ghislaine Alajouanine, président du directoire et directeur de la publication.

Comité éditorial :

Agnès Lara, Catherine Monnier, Joëlle Finidori.

Comité de rédaction :

Ghislaine Alajouanine, P Claude Dreux, Isabelle Fleury, Céline Guéganou, Jean-François Pétélard, Claude Pourreau, Valérie Riedinger.

Ont participé au dossier :

Bruno Dubois, Jean-François Darigues, André Delacourte, Françoise Forette, Olivier de Ladoucette, Marie Sarazin, Jacques Touchon.

Ont participé à la rédaction :

Ariette Chabrol, Patricia Chairopoulos, Aurélien Coustillac, Valérie Devillaine, Emilie Gillet, Anne Lefevre-Balleydier, Marie Lesroart, Victoire N'Sondé, Adélaïde Robert-Géraudel.

Couverture : Digitalvision.**Conception et réalisation :**

Citizen Press, 41, rue Greneta, 75002 Paris.

Responsable d'édition :

Valérie Devillaine.

Direction artistique et maquette :

Fabienne Laurent, Marie-Laure Noël.

Secrétariat de rédaction :

Aude Rougeaux, Véronique Boismartel.

Iconographie : Marion Ricard.**Chef de fabrication :** Sylvie Esquer.**Impression :** Maury.**Périodicité :** trimestrielle.

Copyright : la reproduction des textes, même partielle, est soumise à notre autorisation sur demande écrite préalable.

Date et dépôt légal à parution :

Janvier 2006 • ISSN 0241-0338
Dépôt légal n° 8117

Pour tous renseignements ou pour recevoir *Recherche & Santé*, adressez-vous à :

Fondation pour la Recherche Médicale
54, rue de Varenne
75335 Paris Cedex 07

Service donateurs :
01 44 39 75 76

Information scientifique :
01 44 39 75 92

Rédaction :
01 44 39 75 68

Contribution de soutien pour 4 numéros : 10 €

Chèque à l'ordre de la Fondation pour la Recherche Médicale

Site Internet : www.frm.org



La Fondation pour la Recherche Médicale, établissement reconnu d'utilité publique par décret du 14 mai 1965, est membre fondateur du Comité de la Charte de déontologie des associations humanitaires.

Aidons l'espoir, aimons nos chercheurs !

Arrivée récemment à la direction de la Fondation pour la Recherche Médicale, je souhaitais bien sûr vous présenter tous mes vœux pour cette nouvelle année, mais aussi me présenter à vous. Tout mon parcours, autant professionnel, comme entrepreneur-développeur et financier, qu'humanitaire, pour avoir réalisé, entre autres, dans les pays en développement des opérations scientifiques pionnières de télémédecine, m'a préparée à cette prise de responsabilités. Je suis heureuse, aujourd'hui, de mettre cette expérience au service de la Fondation. Je lui dois mon meilleur !



EK

Notre Fondation sera, cette année, la première à adopter un mode de fonctionnement moderne visant une efficacité et une transparence maximales (lire p. 25). Un changement préparé à l'initiative de notre Président, Pierre Joly, et qui fait de la Fondation pour la Recherche Médicale une Fondation « nouvelle génération » et un modèle pour les autres organisations caritatives. Je souhaite aussi faire changer les mentalités vis-à-vis de la recherche : les chercheurs, ces agents de progrès pour l'humanité, sont des héros de l'ombre. Mon vœu pour 2006 est de voir se développer un profond sentiment de reconnaissance et de considération à leur égard : aimons-les !

Enfin, 2006 sera l'année d'un combat audacieux pour la Fondation : comme les œuvres d'art d'exception constituent notre « trésor national culturel » et bénéficient au titre d'un mécénat culturel d'une défiscalisation à 90 %, les chercheurs devraient être considérés comme des « trésors nationaux scientifiques vivants ». Et les entreprises souhaitant les aider devraient pouvoir bénéficier des mêmes avantages, ouvrant ainsi la voie au mécénat scientifique. La recherche en a plus que jamais besoin ! N'est-elle pas un patrimoine de la nation ? Un patrimoine d'avenir ? La santé n'est-elle pas le plus grand de nos biens ? Et n'oublions pas que découvrir, c'est guérir.

Ghislaine Alajouanine,

*Président du Directoire de la Fondation pour la Recherche Médicale,
Correspondant de l'Institut de France, Académie des Sciences Morales et Politiques,
Membre de l'Institut des Nations unies (UNITAR)*

MYOPATHIE

La cellule souche,
« mécano » du muscle

Il y a quelques mois, une équipe dirigée par Margaret Buckingham (CNRS/Institut Pasteur) révélait l'importance de gènes appelés Pax dans le développement musculaire. En se servant de ces gènes comme marqueurs, la même équipe (en collaboration avec d'autres chercheurs français et anglais) vient cette fois d'annoncer dans la revue *Science* qu'elle est parvenue à isoler chez des souris adultes des **cellules souches** du muscle. « Ces cellules étaient jusqu'alors inaccessibles, explique Didier Montarras, l'un des auteurs de l'étude. Or, elles permettent une bien meilleure réparation du muscle que les **cellules précurseurs** provenant de cultures cellulaires. » La preuve : il suffit d'en greffer 20 000 pour régénérer un muscle abîmé aussi bien qu'avec un million de cellules

LE DON UTILE

26 549 €

Le laboratoire de Margaret Buckingham, dans lequel travaille Didier Montarras, a reçu deux aides de la Fondation en 2001 et 2003 pour un montant global de 26 549 €.



précurseurs. La méthode va maintenant être testée chez d'autres animaux. Ce qui permettrait d'envisager ce type de greffe chez l'homme, notamment pour traiter la myopathie. ■

Source : *Science*, septembre 2005

Cellules souches adultes : cellules capables de se reproduire de nombreuses fois à l'identique. Ces cellules ne sont pas encore spécialisées, mais peuvent donner naissance à des cellules spécifiques de l'organe qui les abrite.

Cellules précurseurs : elles proviennent de la division des cellules souches et ont déjà acquis un certain degré de spécialisation.



AUX/PHANIE

Cent vingt types de myopathies sont aujourd'hui référencés. Ces maladies génétiques sont responsables de handicaps pour des milliers d'enfants.

Vers un vaccin universel
contre la maladie de Lyme

Transmise par la tique, la bactérie responsable de la maladie de Lyme a trouvé un bon moyen de se propager dans notre organisme : des scientifiques américains ont récemment montré qu'elle se lie à l'une des protéines de la salive de tique qui la masque à notre système immunitaire. Cela ouvre la voie à un vaccin universel : plutôt que de le diriger contre la bactérie, dont la diversité pose problème, on pourra l'orienter contre la protéine en question !

Source : *Nature*, juillet 2005



BSIP/KENT WOOD PR

RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

Bientôt un traitement
sans effets secondaires

Empêcher toute réaction de notre système naturel de défense au niveau de la paroi digestive : telle est la stratégie thérapeutique, réellement prometteuse, développée dans une étude publiée portant sur les maladies inflammatoires intestinales comme la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn. Ces affections se caractérisent par une réaction immunitaire excessive du tube digestif, qui engendre de façon chronique diarrhées, douleurs abdominales et fatigue. Or, si plusieurs médicaments soulagent les crises, il est impossible de les utiliser de façon prolongée en raison d'effets secondaires.

L'équipe canadienne de Brian Feagan a donc testé l'efficacité d'un nouveau traitement ne présentant pas ces incon-

venients. En se fixant à la surface des globules blancs, cette molécule les rend incapables de se lier à leurs récepteurs sur la paroi des vaisseaux intestinaux, bloquant ainsi la réaction inflammatoire. Au total, 181 patients répartis en trois groupes ont participé à l'étude : l'un a reçu un placebo et les deux autres le médicament potentiel à différentes doses. Après six semaines, 33 % des patients traités ont vu leur état clinique s'améliorer, contre 14 % dans le groupe sous placebo. De plus, 28 % des malades traités à faible dose présentaient des signes avérés de rémission. Reste à confirmer ces résultats sur une plus longue durée, avec davantage de patients. ■

Source : *New England Journal of Medicine*, juin 2005

PARKINSON

Des nouveaux neurones aptes au service

Une équipe franco-allemande vient de réussir son pari : transformer des cellules souches du cerveau de souris adultes en neurones capables de sécréter de la dopamine, un messenger chimique qui fait défaut dans la maladie de Parkinson.

Depuis une dizaine d'années, on sait que le cerveau adulte ne cesse de produire de nouveaux neurones à partir de cellules souches. Il y a trois ans, en collaboration avec des scientifiques américains, l'équipe de Pierre-Marie Lledo (Institut Pasteur/CNRS) a prouvé que ces neurones pouvaient établir de nouvelles connexions. L'année suivante, avec des chercheurs allemands, elle a montré qu'ils pouvaient être guidés jusqu'à des régions précises du cerveau, via une molécule naturellement présente dans le bulbe olfactif, la ténascine. Restait à s'assurer qu'une fois parvenus dans la région désirée (en l'occurrence la zone du cerveau lésée par la maladie de Parkinson), ces « néoneurones » produisaient bien la fameuse dopamine. C'est

chose faite. « Nos travaux pourraient contribuer à élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant de choisir le destin cellulaire des neurones nouvellement formés, puis de les détourner depuis leur zone de production vers les régions à réparer, commente le D^r Lledo. Si nous parvenons à forcer leur destin, les cellules souches de l'adulte constitueront un réel espoir pour le traitement des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson. » ■

Source : *Nature neuroscience*, juillet 2005



Les nouveaux neurones (en rouge) sont capables de migrer sur les chaînes (en vert) et de produire de la dopamine.

BR

LE DON UTILE



100 000 €

Le laboratoire de Jean-Pierre Changeux et Pierre-Marie Lledo, à l'origine de ces deux résultats, a été financé à cinq reprises par la Fondation pour la Recherche Médicale depuis 2002. 34 000 € ont notamment été consacrés à des travaux sur la dépendance à la nicotine.

DÉPENDANCE

La biochimie du tabagisme se dévoile

Le tabac, c'est dans la tête », dit-on. Mais les travaux récents de plusieurs équipes françaises permettent d'aller plus loin et montrent que la dépendance à la nicotine se forme dans une zone précise du cerveau, là où est fabriquée une protéine également impliquée dans certaines fonctions cognitives. En 1995, sachant que le récepteur à la nicotine est constitué de plusieurs sous-unités, l'équipe de Jean-Pierre Changeux avait d'abord génétiquement modifié des souris pour les priver de l'une d'elles (la sous-unité $\beta 2$). Résultat : ces souris ne devenaient pas dépendantes à la nicotine,

mais n'étaient pas capables d'apprendre à se repérer dans un nouvel espace. Cette fois, les chercheurs ont réussi à faire fabriquer la sous-unité $\beta 2$ du récepteur à la nicotine dans une région du cerveau connue pour son implication dans la dépendance. Cela les a effectivement rendus « accros » à la nicotine, mais leur a aussi rendu la capacité à se repérer dans l'espace. Reste à affiner la connaissance de ces récepteurs et à rechercher des molécules capables de supprimer la dépendance sans altérer les capacités d'apprentissage. ■

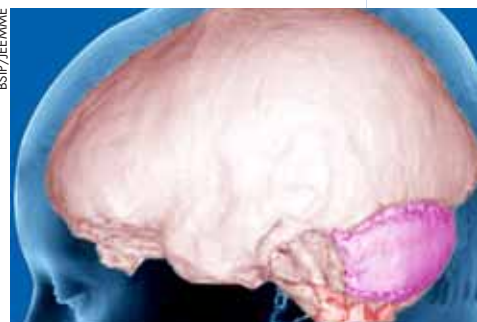
Source : *Nature*, juillet 2005

Le syndrome de l'X fragile mieux compris

D'où viennent les problèmes d'apprentissage moteur chez les patients atteints du syndrome de l'X fragile ? D'un dysfonctionnement du cervelet, suggère une étude parue en août dernier. Cette maladie est due à l'absence d'une protéine normalement codée par un gène du chromosome X. Les chercheurs ont montré que des souris, dont le cervelet était dépourvu de cette protéine, présentaient le même déficit que les malades.

Source : *Neuron*, août 2005

BSIP/JEEMME

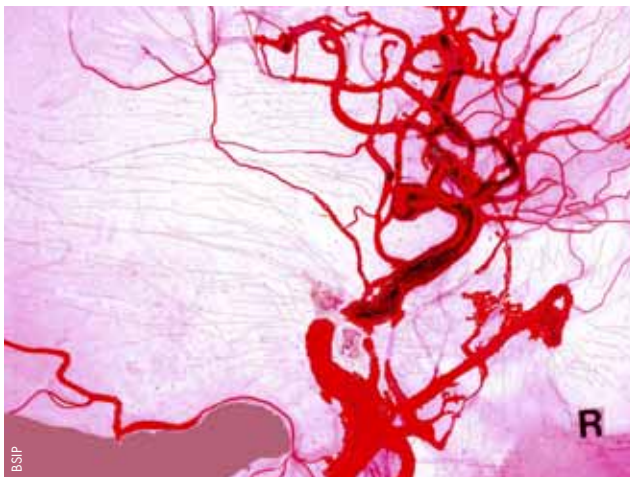


À l'arrière du cerveau, le cervelet intervient dans la coordination des mouvements.

PATHOLOGIES VASCULAIRES

Des vaisseaux sanguins à la demande

Des chercheurs du Duke University Medical Center (Durham, États-Unis) ont réussi l'incroyable : fabriquer *in vitro* des vaisseaux sanguins humains à partir de cellules de veines de la jambe prélevées chez des adultes. Un espoir pour toutes les personnes atteintes de pathologies cardiovasculaires et ayant idéalement besoin de vaisseaux sanguins « comme neufs ». La même équipe était déjà parvenue à fabriquer *in vitro* des vaisseaux sanguins à partir de cellules prélevées sur un enfant. Pour cela, ils avaient cultivé les cellules sur une matrice cylindrique, de manière à ce qu'elles se développent en prenant la forme d'un tube, comme celle des vaisseaux sanguins. Mais fabriquer de tels vaisseaux à partir de cellules moins robustes prélevées sur des patients âgés ne fonctionnait



En cas d'accident vasculaire, des vaisseaux sanguins « neufs », synthétisés *in vitro*, pourraient être greffés pour remplacer ceux qui sont défilants.

pas. Les chercheurs ont émis l'hypothèse que le frein était le suivant : la plupart des cellules prélevées sur des donneurs adultes ont des capacités de multiplication trop limitées pour servir

de base à la fabrication de nouveaux tissus. Pour contourner cet écueil, ils ont donc cultivé des cellules adultes, mais en sélectionnant celles dont l'activité de la télomérase était la plus forte. Ce **complexe enzymatique** est en effet capable de conférer aux cellules des capacités de multiplication illimitées. Hypothèse vérifiée : des vaisseaux sanguins ont bien pu être fabriqués à partir des cellules ainsi triées.

Un dernier obstacle reste néanmoins à surmonter avant l'utilisation en chirurgie de ces vaisseaux : les cellules prélevées sur des personnes âgées produisent moins de collagène que les cellules jeunes et, de ce fait, les vaisseaux manquent encore de résistance pour remplir leur fonction... ■

Source : *The Lancet*, juin 2005

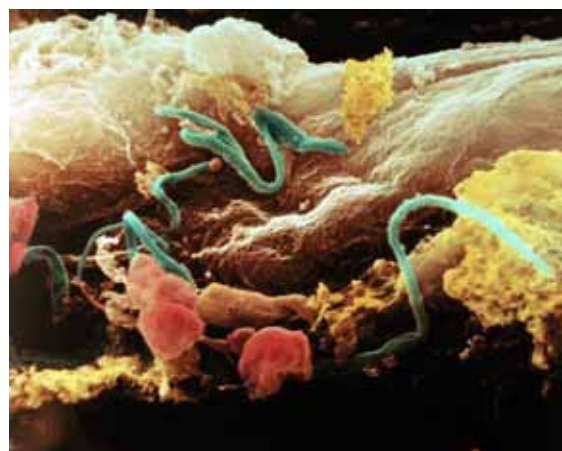
CARDIOLOGIE

De l'estomac au cœur, un lien bactérien

Une équipe de médecins italiens a mis au jour un lien entre l'infection à ***Helicobacter pylori*** et la **fibrillation auriculaire** (FA), une pathologie cardiaque qui se caractérise par des contractions trop rapides et irrégulières du cœur. Une précédente étude avait montré que le taux sanguin de CRP (un marqueur de l'inflammation présent en cas d'infection) était deux fois plus élevé chez les patients souffrant de cette pathologie. Le constat avait également été fait qu'un pourcentage élevé de ces patients avait des problèmes gastriques. L'expérience italienne a donc consisté à chercher

si cette FA n'était pas causée par une infection chronique à *H. pylori*. Résultat : l'infection était significativement plus fréquente chez les patients souffrant d'une fibrillation auriculaire. Des études supplémentaires doivent être menées pour comprendre comment l'infection influence la fibrillation auriculaire. Un traitement de l'inflammation pourrait alors peut-être concourir au traitement de la FA. ■

Source : *Heart*, juin 2005



La bactérie ***Helicobacter pylori*** est présente dans 80 % des ulcères de l'estomac, une maladie qui atteint une personne sur dix au moins une fois dans sa vie.

Manfred P. KAGE-OKAPIA - ISM

Complexe enzymatique : assemblage constitué d'enzymes et d'autres éléments. Il rend possible et accélère de nombreuses réactions chimiques de l'organisme.

Helicobacter pylori : bactérie responsable de pathologies de l'estomac et du duodénum.

Fibrillation auriculaire : anomalie du rythme des contractions du muscle cardiaque au niveau de l'oreillette droite.

DIABÈTE DE TYPE 1 Guérir, enfin ?

Les travaux de l'équipe de Lucienne Chatenoud (lire *Recherche & Santé* n° 101 p. 8-9) ont porté leurs fruits ! Cette immunologiste de l'hôpital Necker a trouvé un traitement prometteur pour les diabètes débutants. Explications.

En quoi consiste ce nouveau traitement ?

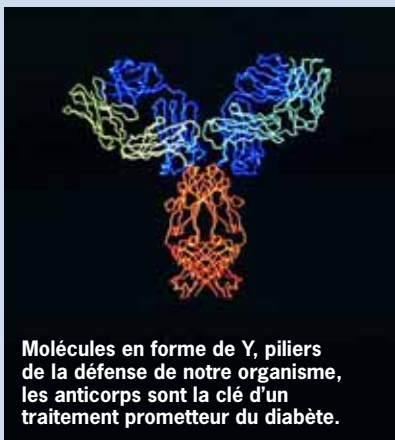
Il consiste à éviter que le patient réagisse anormalement contre ses propres cellules, comme c'est le cas chez les diabétiques de type 1 dont le système immunitaire détruit les cellules du pancréas qui produisent l'insuline. On injecte pour cela des anticorps anti-CD3.

Quelle est la différence avec le traitement à l'insuline ?

L'insulinothérapie est un traitement à vie qui compense un déficit, mais ne guérit pas la cause. L'injection quotidienne d'anti-CD3 pendant six jours permet, elle, de freiner la destruction des cellules en instaurant, dans de nombreux cas, une tolérance immunitaire. D'après les essais en cours, les effets persistent chez les malades jusqu'à un an et demi après la fin du traitement.

Quels patients seront concernés et quand ?

Les patients chez lesquels le diabète de type 1 est très récent et, peut-être,



Molécules en forme de Y, piliers de la défense de notre organisme, les anticorps sont la clé d'un traitement prometteur du diabète.

Inserm

les patients présentant un prédiabète ou un diabète de type lent. Un tel traitement n'aurait pas d'effets chez un patient dont les cellules productrices d'insuline seraient déjà en grande partie détruites. Quant à l'utilisation de ce traitement en routine, il faut attendre la fin des essais, mais les études permettant de demander une autorisation de mise sur le marché devraient débuter en 2007. ■

Source : *New England Journal of Medicine*, juin 2005

Le diabète, 5^e cause de mortalité

En 2000, le diabète (de type 1 et surtout de type 2) aurait été responsable de 2,9 millions de décès dans le monde, selon une réévaluation de l'Organisation mondiale de la santé. Cela situe cette maladie au 5^e rang des causes de mortalité dans le monde, après les maladies infectieuses, les maladies cardiovasculaires, les cancers et les accidents. L'excès de mortalité attribué au diabète est ainsi équivalent à celui du sida. Et la situation ne risque guère de s'améliorer avec le doublement de la population diabétique attendue dans les vingt-cinq prochaines années.

Source : *Diabetes Care*, septembre 2005

LE DON UTILE



184 700 €

Le laboratoire Inserm U580 dans lequel travaille Lucienne Chatenoud a reçu plusieurs aides de la Fondation dont une dans le cadre d'un partenariat avec l'Inserm et la Juvenile Diabetes Research Foundation International.

DIABÈTE ET OBÉSITÉ

Découverte d'un gène commun

On savait le diabète de type 2 et l'obésité intimement liés. Les deux maladies sont fréquemment rencontrées chez les mêmes patients. Le mode de vie et l'alimentation de ces derniers sont souvent incriminés pour expliquer leur présence simultanée.

Mais l'équipe de Philippe Froguel, à l'institut Pasteur de Lille, a découvert

une autre origine commune possible, celle d'un gène. Ce gène contribue à réduire la sensibilité de l'organisme à l'insuline, l'hormone qui régule le taux de sucre sanguin. On le retrouve chez la plupart des enfants obèses et diabétiques. Il provoquerait une résistance à l'insuline et contribuerait ainsi à l'accumulation de graisse, entraînant l'apparition d'un diabète et d'une obé-

sité d'origine métabolique, c'est-à-dire non liée à des troubles hormonaux ou comportementaux...

Rebaptisée sous le terme « diabésité », cette maladie se voit ainsi dotée d'un nouvel outil de compréhension qui, espérons-le, ouvrira de nouvelles voies de traitement. ■

Source : *Nature Genetics*, août 2005

LE
DON
URGENTMALADIE
D'ALZHEIMER

La recherche attaque le mal à la racine

Soigner la maladie d'Alzheimer nécessite d'identifier les causes et de les traiter. Pour l'heure, les traitements ne soulagent que les symptômes. Afin d'enrayer le processus de dégénérescence à sa source, les scientifiques ont déjà identifié les lésions responsables, les plaques amyloïdes. Les efforts de recherche visent maintenant à développer des stratégies pour bloquer leur formation ou les détruire.



Geoffroy Mathieu

Dr Frédéric Checler, chercheur à l'institut de Pharmacologie moléculaire et cellulaire, Sophia Antipolis (Nice).

Une destruction progressive de certains neurones, ce pourrait être une définition biologique de la maladie d'Alzheimer. Pendant dix à vingt ans, ce processus dégénératif s'opère sans aucun signe apparent, jusqu'au moment où le cerveau n'est plus à même de compenser la perte de ses neurones. C'est là que les premiers troubles se font sentir.

Dans la communauté scientifique, il y a aujourd'hui consensus pour désigner les deux types de lésions qui jouent un rôle majeur dans la maladie. Les premières sont appelées plaques amyloïdes ou plaques séniles. « Elles ressemblent un peu à des flocons de neige qui se déposent autour des neurones et sont constituées par des **peptides** dénommés A β », explique le Dr André Delacourte, responsable, à Lille, de l'équipe de recherche « Vieillesse cérébrale et dégénérescence neuronale¹ ». Les secondes lésions se caractérisent par l'accumulation de paquets de filaments, les fibrilles, mais cette fois à l'intérieur même des neurones. « L'approche stratégique des chercheurs est maintenant de savoir où est la poule

et où est l'œuf », précise le Dr Delacourte. En d'autres termes, ils veulent déterminer qui, des plaques amyloïdes ou des fibrilles, est le facteur déclenchant de la maladie d'Alzheimer. Un préalable indispensable à la mise au point d'un médicament s'attaquant à la cause de la maladie.

VERS UN VACCIN QUI ÉLIMINERAIT LES PLAQUES

« Les plaques amyloïdes A β qui s'accumulent autour des neurones seraient le neurotoxique qui tue les neurones », répond le Dr Delacourte. Et beaucoup de ses pairs partagent cet avis puisque, actuellement, 99 % des travaux de recherche sur les causes de la maladie d'Alzheimer visent les peptides A β .

Pour atteindre cet objectif, deux pistes sont privilégiées : les secrétases, qui interviennent dans la formation des plaques (cf. interview ci-contre) et la vaccination thérapeutique ou **immunothérapie**. « On s'est rendu compte chez la souris que l'injection de peptides A β dans la circulation sanguine conduit à la fabrication d'anticorps dirigés contre ces peptides. Et surtout, on s'est aperçu que

LE DON UTILE

400 000 €

C'est la somme que la Fondation pour la Recherche Médicale a consacrée à des recherches sur la maladie d'Alzheimer en 2004, grâce à vos dons. Le laboratoire de Frédéric Checler a, quant à lui, bénéficié de deux aides pour un montant global de 8 300 €.

FONDATION
RECHERCHE
MÉDICALE

ces anticorps sont alors capables de se fixer sur les plaques amyloïdes et d'entraîner leur destruction », souligne le Dr Delacourte. Chez l'homme, un premier essai de vaccination avait dû être stoppé en 2001 suite à des effets indésirables observés chez certains patients. Mais les spécialistes envisagent une reprise prochaine de ces essais avec de nouvelles approches permettant d'éviter les effets secondaires. ■

1. Au sein de l'unité Inserm U422 Neuroendocrinologie et physiopathologie neuronale.

Peptides : petits fragments de protéines. **Immunothérapie** : traitement qui consiste à déclencher la production d'anticorps par des lymphocytes B, cellules spécialisées dans la défense de l'organisme.



Geoffrey Mathieu

Aujourd'hui, la plupart des chercheurs s'accordent à dire que les plaques amyloïdes sont responsables de la mort neuronale dans la maladie d'Alzheimer.

Inhiber les sécrétases, à l'origine des peptides amyloïdes, est une piste prometteuse.

INTERVIEW

Dr Frédéric Checler,

chercheur à l'institut de Pharmacologie moléculaire et cellulaire, Sophia Antipolis (Nice).

Vos travaux portent sur le peptide amyloïde, le composé majoritaire des plaques séniles qui s'accumulent dans le cerveau et provoque les lésions. Quelle est votre stratégie ?

Il existe plusieurs méthodes. On peut inhiber les enzymes responsables de la synthèse du peptide amyloïde (les sécrétases) ou activer les enzymes qui le dégradent (les néprilysines). Mon laboratoire travaille sur les deux approches.

Qu'avez-vous déjà mis en évidence ?

La formation des plaques implique des enzymes qui produisent le peptide amyloïde, les sécrétases. Mais ces enzymes produisent aussi des fragments vitaux pour la cellule

à partir d'autres protéines. Mon laboratoire a montré qu'il existe sans doute plusieurs voies de production du peptide amyloïde, et nous avons développé des inhibiteurs qui bloquent la synthèse de ce peptide sans affecter la formation des fragments vitaux. D'autre part, nous venons de publier un article sur une nouvelle voie d'activation des enzymes de dégradation qui éliminent le peptide amyloïde.

Quelles perspectives thérapeutiques cela ouvre-t-il pour l'avenir ?

La non-toxicité de ces principes va d'abord être validée par des expériences sur l'animal. Nous pourrions alors envisager des applications chez l'homme.

La maladie d'Alzheimer en chiffres

- 800 000 personnes souffrent en France de la maladie d'Alzheimer et de troubles apparentés, ce qui représente 18 % des personnes âgées de plus de 75 ans.
- Près de 165 000 nouveaux cas sont dénombrés chaque année.
- Le nombre de patients comptabilisés en 2003 est celui qui était prévu pour... 2010. Il faut donc revoir à la hausse les prédictions car le vieillissement de la population s'accélère.
- Selon l'Association pour le développement des neurosciences appliquées (Adna), 1 malade sur 2 est totalement à la charge de sa famille pour un coût moyen évalué à 1 530 € par mois (englobant la rémunération des aides professionnelles). En institution, le coût moyen mensuel directement lié à la maladie est estimé par l'Association à 1 830 €.

GREFFES D'ORGANES

Une nouvelle molécule antirejet moins toxique pour les fonctions rénales

Après une greffe, un traitement **immunosuppresseur** est indispensable pour empêcher l'organisme du receveur de s'attaquer à l'organe transplanté comme à un corps étranger. Malheureusement, la cyclosporine, principale molécule utilisée actuellement, est toxique pour les reins et ce, quel que soit l'organe greffé. Dans ce contexte, une étude internationale est porteuse d'espoir. Elle implique notamment l'unité Inserm 542 « Greffe d'épithéliums et régulation de l'activation lymphocytaire » (Le Kremlin-Bicêtre), le service de néphrologie et de transplantation de l'hôpital Henri-Mondor (Créteil) et celui de l'hôpital de l'Hôtel-Dieu (Nantes). Elle vient de démontrer le potentiel d'une nouvelle molécule comme alternative

aux traitements immunosuppresseurs classiques. Les chercheurs ont comparé l'état de santé de patients qui avaient subi une greffe de rein et bénéficié soit d'un traitement à base de ciclosporine, soit d'un traitement à base de cette nouvelle molécule, le belatacept.

Au bout d'un an, le nombre de cas de rejets de **greffons** et de complications liées à des maladies infectieuses était le même dans les deux groupes, mais la fonction rénale était meilleure chez les personnes traitées par belatacept. De plus, le taux de cholestérol et la pression sanguine des sujets ne différaient pas entre les groupes, alors que seuls les patients traités à la ciclosporine recevaient des médicaments contre le cholestérol et l'hyper-

LE DON UTILE



21 374 €

C'est le montant total des aides attribuées par la Fondation au laboratoire de Bernard Charpentier au Kremlin-Bicêtre en 2001 et 2003.

tension (effets secondaires de la ciclosporine obligent !). Les auteurs de l'étude soulignent également l'avantage du mode d'administration du belatacept : en perfusion mensuelle à l'hôpital. Il diminue en effet le risque d'oubli par rapport à la ciclosporine, en prise quotidienne par voie orale. ■

Source : *New England Journal of Medicine*, août 2005

CANCER

Des nanobombes au cœur des tumeurs

Des chercheurs américains du Massachusetts Institute of Technology ont mis au point une nouvelle arme contre le cancer. Il s'agit de minuscules billes d'environ 200 **nanomètres** de diamètre constituées de deux couches de matériaux biodégradables et contenant des médicaments. La couche externe contient une substance bloquant l'**angiogénèse**. Libérée la première au sein de la tumeur, elle provoque la destruction des vaisseaux sanguins qui irriguent, coupant ainsi les vivres à la tumeur et piégeant les nanobombes. Les substances chimiothérapeutiques combinées à la seconde couche

s'attaquent alors aux cellules cancéreuses. Injectées dans la circulation sanguine, ces billes s'accumulent dans la tumeur car les pores de ses vaisseaux sont particulièrement larges. Mais ces billes sont trop grosses pour traverser les vaisseaux des organes sains, ce qui limite leurs effets secondaires. Des essais sur la souris donnent des résultats prometteurs, en attendant que les premières applications chez l'homme voient le jour... ■

Source : *Nature*, juillet 2005

Cette chimiothérapie du futur agira directement sur la tumeur et seulement sur la tumeur, limitant les effets secondaires du traitement.



Pahmie

Immunosuppresseur : se dit d'un traitement qui supprime les défenses naturelles de l'organisme.

Greffon : nom donné à un organe ou tissu prélevé sur un donneur et transplanté à un receveur.

Nanomètre : milliardième de mètre.

Angiogénèse : formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

DERMATOLOGIE

Pansements de peau fœtale pour grands brûlés

Pour traiter les brûlures cutanées profondes, on a généralement recours à l'autogreffe : un petit fragment de peau du patient est prélevé à un endroit sain et peu visible puis greffé sur la brûlure. Mais une nouvelle méthode a récemment été testée avec succès par une équipe de médecins de l'hôpital universitaire de Lausanne, en Suisse, sur huit enfants atteints de brûlures accidentelles aux deuxième et troisième degrés. Pour les soigner, des « pansements cutanés » ont été fabriqués à partir d'un échantillon de peau fœtale. Contrairement aux cellules adultes, les cellules fœtales prolifèrent lorsqu'on les met en culture. Un seul échantillon de 4 cm² a donc permis de réaliser des millions de pansements de 9 cm sur 12 cm ! Appliqués sur la plaie et renouvelés tous les trois à quatre jours, ces derniers ont permis, mieux

qu'une greffe, une cicatrisation spectaculaire de la peau des jeunes malades en moins de trois semaines. Remarquablement efficace, cette méthode est aussi moins « lourde » que l'autogreffe. Elle pourrait également trouver des applications dans d'autres blessures de la peau. ■

Source : *The Lancet*, août 2005



Burger/Phoenie

Un vaccin efficace contre le zona

Une étude américaine vient de démontrer l'efficacité sur le zona d'une vaccination contre le virus varicelle-zona (VZV). Près de 40 000 adultes âgés de plus de 60 ans ont participé à l'étude. Après un suivi de plus de trois ans en moyenne, le nombre de cas de zona est apparu réduit de moitié chez les personnes vaccinées contre le VZV en comparaison des personnes non vaccinées. Lorsque la maladie survient malgré le vaccin, la sévérité et les douleurs consécutives sont également moindres.

Source : *New England Journal of Medicine*, juin 2005

Nouvelle stratégie, des cultures de cellules de peau fournissent des pansements et permettent la cicatrisation des brûlures.

DÉPRESSION

Un cerveau qui se fatigue plus rapidement

Les personnes souffrant de **dépression majeure** se plaignent souvent d'une grande fatigue physique et mentale et de problèmes de concentration. Selon une étude menée par Philippe Fossati, du laboratoire Vulnérabilité, adaptation, psychopathologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris), et par ses collègues, cet épuisement rapide au cours d'une tâche cognitive serait dû à l'activation trop intense de certains **circuits neuronaux**. Les chercheurs ont demandé à dix sujets souffrant de dépression majeure et à dix autres en bonne santé de se livrer à un exercice faisant intervenir la mémoire à court terme et ont enregistré l'activité de différentes zones de leur

cerveau. Résultat : les performances des deux groupes sont comparables, mais le cerveau des personnes dépressives s'active davantage durant l'exercice que celui des sujets en bonne santé. « *Cela pourrait expliquer que ces personnes s'épuisent rapidement, un peu comme un marathonien qui commencerait sa course au rythme d'un 100 m* », commente Philippe Fossati. Ces résultats constituent un pas de plus vers la caractérisation des causes biologiques de la dépression. ■

Source : *Neuroimage*, juillet 2005

Dépression majeure : trouble psychiatrique caractérisé entre autres par des troubles de l'humeur persistants (pensées morbides, tristesse, fatigue...).

Circuit neuronal : ensemble des connexions du cerveau qui s'activent lors de l'exécution d'une tâche.

LE DON UTILE

45 500 €

Le laboratoire de Philippe Fossati et de Jean-François Allilaire a bénéficié de deux aides de la Fondation ; celui de Bruno Dubois de trois, entre 2001 et 2004, soit un total de 45 500 € engagés pour des recherches sur la dépression et les mécanismes de mémorisation durant cette période.



VOS
DONS
en action

VEILLE-SOMMEIL

Notre horloge interne révèle ses rouages



CNRS Photothèque/Régner Hubert

C'est en observant le comportement de souris que les chercheurs strasbourgeois enrichissent leurs connaissances des rythmes veille-sommeil.

Pourquoi sommes-nous naturellement enclins à vivre le jour et à dormir la nuit ? Les chercheurs savaient depuis longtemps que les rythmes circadiens étaient sous le contrôle de gènes spécifiques et de leurs produits protéiques. Mais les mécanismes complexes de régulation de ces gènes

quantité de cette protéine dans nos cellules variait au cours de la journée : un **peptide** vient s'accrocher à BMAL1 et la déstabilise, entraînant une chute de sa concentration dans la cellule, avant qu'elle ne soit resynthétisée. En revanche, lorsque le gène à l'origine de BMAL1 est muté, le peptide ne

étaient encore mal connus. Un pas vient d'être fait pour mieux comprendre leur fonctionnement grâce aux travaux de l'équipe strasbourgeoise du Dr Paolo Sassone-Corsi à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire. Ils se sont penchés sur une protéine essentielle de notre horloge interne, BMAL1. Ils ont ainsi découvert pourquoi la

peut plus s'accrocher à la protéine BMAL1 fabriquée sous son contrôle et la concentration de celle-ci reste constante. Privée de ce mécanisme de régulation l'horloge s'arrête ! Cette découverte offre des perspectives séduisantes pour venir en aide aux nombreuses personnes victimes de dysfonctionnements de cette horloge circadienne qui engendrent notamment des troubles du sommeil. ■

Source : *Science*, août 2005

LE DON UTILE



79 800 €

Le laboratoire de Luca Cardone et Paolo Sassone-Corsi a été soutenu par la Fondation à quatre reprises en 2003 et 2004 pour ses études sur les mécanismes de l'horloge circadienne.

Les genoux libérés d'un poids

Le surpoids et l'obésité pèsent sur les articulations et aggravent les problèmes d'arthrose. Des chercheurs américains viennent de démontrer que chez ces personnes une perte de poids même modeste (1 kg) réduisait considérablement (d'un facteur 4) les contraintes auxquelles sont soumises les articulations du genou. Une baisse suffisante pour soulager bien des douleurs dans les actes de la vie quotidienne.

Source : *Arthritis & Rheumatism*, juillet 2005

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Feu vert pour une thérapie génique

Après avoir prouvé sa faisabilité et sa bonne tolérance chez l'animal, une **thérapie génique** a démontré son innocuité dans un essai clinique dit de phase I, mené auprès de femmes ménopausées souffrant d'une **polyarthrite rhumatoïde** avancée. Des cellules ont été prélevées dans leurs articulations. Dans une partie d'entre elles a été inséré le gène IL-1Ra, un gène dont l'effet positif sur la maladie a déjà été démontré chez l'animal. L'autre lot de cellules n'a pas

été modifié, afin de servir de contrôle. Puis les cellules ont été réinjectées dans les articulations des patientes. L'essai a montré, d'une part, que toutes les patientes toléraient bien cette injection et, d'autre part, que celles qui avaient reçu les cellules modifiées produisaient des quantités accrues de protéine IL-1Ra. Un nouvel essai de phase II devra désormais prouver l'efficacité thérapeutique de la méthode. ■

Source : *PNAS*, juin 2005

Peptide : court fragment de nature protéique.

Thérapie génique : technique qui consiste à introduire un gène médicament dans les cellules d'une personne malade.

Polyarthrite rhumatoïde : rhumatisme provoquant une inflammation douloureuse et invalidante des articulations, notamment des extrémités des membres. Elle touche particulièrement les femmes.

Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer sans savoir la soigner ?



AFP PHOTO / PIERRE FRANCK COLOMBIER



DR



GUILLAUME / RIVIÈRE / ODESSA

FRANÇOISE FORETTE

GÉRIATRE, PRÉSIDENTE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE GÉRIATRIE ET DIRECTRICE DE LA FONDATION NATIONALE DE GÉRONTOLOGIE À PARIS

BRUNO DUBOIS

NEUROLOGUE, DIRECTEUR DU LABORATOIRE INSERM U610 « NEURO-ANATOMIE FONCTIONNELLE DU COMPORTEMENT ET DE SES TROUBLES » DE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE À PARIS ET PRÉSIDENT DU COMITÉ SCIENTIFIQUE DE L'ASSOCIATION FRANCE ALZHEIMER

ALAIN GRAND

PROFESSEUR DE SANTÉ PUBLIQUE À L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE III ET RESPONSABLE DE L'ÉQUIPE INSERM U558 « ÉPIDÉMIOLOGIE ET SOCIOLOGIE DU VIEILLESSEMENT »

Actuellement, aucun traitement ne peut stopper la destruction des neurones à l'origine des troubles de mémoire et de comportement propres à la maladie d'Alzheimer. Pourtant, les spécialistes préconisent le diagnostic précoce de cette affection. Pourquoi ? Ils s'expliquent pour *Recherche & Santé*.

Le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer a-t-il un sens quand on ne sait pas inverser le cours de la maladie ?

Bruno Dubois : C'est fondamental pour plusieurs raisons. Premièrement, parce que les quatre médicaments actuellement sur le marché (les anticholinestérasiques) ont démontré une certaine efficacité même si elle est modérée. Ils augmentent l'éveil, l'attention, la participation des patients. Globalement, l'état de la majorité des patients ne s'améliore que peu, mais certains répondent particulièrement bien aux médicaments et obtiennent une nette régression des symptômes.

Deuxièmement, on considère à tort qu'il est normal de perdre la mémoire avec

l'âge. Les personnes malades sont donc souvent laissées à leur domicile et non prises en charge. On risque alors une aggravation brutale de leur état et la solution apportée en urgence est souvent inadaptée. L'établissement d'un diagnostic précoce permet d'anticiper les complications. Grâce à celui-ci et donc à la médicalisation de la maladie, le patient est inscrit dans une filière de prise en charge, afin de prévenir les complications qui émaillent inmanquablement l'évolution de la maladie.

Françoise Forette : Grâce au diagnostic précoce, le patient est non seulement traité mais il est également inscrit dans un plan de soins. Avec sa famille, il peut alors bénéficier d'une aide médico-

sociale. Cela permet d'avoir un projet de vie, de prendre les décisions à temps. Notre enjeu, dans les années qui viennent, est de retarder l'entrée en institution. C'est ce que souhaitent les patients et leur famille, à condition de prévoir des structures de répit pour relayer les proches quand ils sont épuisés. C'est aussi une meilleure solution médico-économique car l'augmentation massive de demandes de place en maison de retraite médicalisée sera difficile à soutenir sur le plan économique.

Alain Grand : Le diagnostic précoce concerne un patient présentant des troubles, alors que le dépistage s'adresse à une population asymptomatique. Je rejoins les points de vue du Pr Dubois ●●●

●●●

et du P^r Forette sur l'intérêt du diagnostic précoce au plan individuel. Sur le plan collectif, il serait important de mettre en place des études « coût-efficacité », afin de démontrer l'efficacité d'une telle prise en charge.

Comment se fait l'annonce du diagnostic et comment est-il reçu ?

Françoise Forette : L'annonce du diagnostic est extrêmement difficile. Elle ne doit pas se faire de manière brutale comme le font parfois nos collègues américains.



En France, l'annonce est rarement faite lors de la première consultation sauf si le patient la demande. Il n'y a pas de protocole, c'est au cas par cas, car chaque malade est différent. Quand on entame le dialogue, il faut se mettre à l'écoute du patient et de sa famille. On discerne alors le moment où le patient est prêt à entendre le diagnostic. Il en ressort soulagé car il présentait déjà son diagnostic et attribue alors ses troubles à une maladie.

Le diagnostic est fait le plus souvent dans des consultations mémoire (lire fiches p. 24). Il en existe plus de 260 actuellement sur tout le territoire. Comme l'information au patient et à sa famille est l'une des priorités du plan Alzheimer du gouvernement, l'objectif est d'arriver à 600 consultations mémoire d'ici 2007.

Bruno Dubois : L'organisation d'une offre de soins a été mise en place. Sa cheville ouvrière, son pivot, est le médecin généraliste. Auparavant, la maladie était malconnue par le médecin car il s'agissait d'une affection nouvelle pour laquelle il n'avait pas été formé. Aujourd'hui, il sait faire la part des choses entre le patient à risque ou non. S'il soupçonne une maladie d'Alzheimer, soit il oriente son patient vers un spécialiste (neurologue, gériatre ou psychiatre), soit il l'adresse à une consultation mémoire. Les méthodes utilisées par ces centres

experts pour établir le diagnostic de la maladie d'Alzheimer sont fiables à 90 %.

Alain Grand : Toute une population échappe aujourd'hui au diagnostic précoce. Une forme de sélection existe, elle est liée à l'appartenance sociale et à ses conséquences d'orientation vers les professionnels de santé. En effet, les consultations



mémoire touchent davantage les catégories sociales « favorisées » plus attentives à la dégradation des capacités intellectuelles. La proximité géographique de ce type de consultation est également importante, de même que la sensibilité du médecin généraliste au problème (selon notamment qu'il est titulaire ou non de la capacité de gériatrie).

Faut-il également mettre en place un dépistage systématique de cette maladie ?

Bruno Dubois : Non, le dépistage systématique serait une démarche qui s'effectue sur des personnes qui n'ont pas déclenché la maladie. Or, on ne sait pas identifier celles qui la développeront. Aujourd'hui, on ne cherche donc pas à dépister mais à diagnostiquer les malades au plus tôt.



d'hui, on ne cherche donc pas à dépister mais à diagnostiquer les malades au plus tôt.

Alain Grand : La maladie d'Alzheimer intervient au bout d'une trajectoire de dégradation des fonctions cognitives. Ça commence par des troubles de la mémoire, suivis par un stade appelé déficience cognitive légère (en anglais : *mild cognitive impairment, MCI*) qui correspond à une accentuation des troubles de la mémoire, évaluée selon des critères cliniques précis. Chaque année, 11 à 15 % des déficiences cognitives légères se convertissent en maladie d'Alzheimer. Le dépistage systématique, s'il devait être fait, s'adresserait à une population



Prendre en charge précocement la maladie, c'est retarder la progression des symptômes.

asymptomatique, que l'on engagerait alors dans un processus de médicalisation lourde. Il vaudrait mieux mettre en place un dispositif de dépistage de l'entrée en incapacité, grâce à une évaluation gériatrique standardisée, mise en œuvre par le médecin généraliste, dans le cadre d'un suivi de sa clientèle âgée.

Françoise Forette : Dans le cadre du plan Solidarité vieillesse du gouvernement, il est envisagé d'organiser une consultation systématique à 70 ans. Un ensemble de facteurs de risque de toutes les maladies (maladies cardio-vasculaires, ostéoporose, etc.) serait recherché. Un bilan de la mémoire (bilan psychométrique) serait également proposé mais sans obligation. Si ce bilan révélait des symptômes inquiétants, une consultation mémoire serait alors proposée par le médecin. Mais tout ceci est encore à l'étude. ■

VOTRE AVIS NOUS INTÉRESSE

Envoyez vos réactions par courrier à **On se dit tout** Fondation pour la Recherche Médicale 54, rue de Varenne 75335 Paris Cedex 07 ou par e-mail à onseditou@frm.org

Dossier
parrainé
par...



Pr Bruno
Dubois,
neurologue
à l'hôpital
de la Pitié-
Salpêtrière

DR

MALADIE D'ALZHEIMER

QUAND LE CERVEAU SE DÉROBE

Digitvision

17 Traitements :
attaquer la maladie
sur tous les fronts

19 Point de vue du
Pr Françoise Forette

20 Des lésions
aux symptômes

Longtemps occultée, la maladie d'Alzheimer est désormais reconnue comme une pathologie à part entière. Allant de pair avec le vieillissement de la population, elle pose un problème de santé publique majeur. Si l'on sait reculer la survenue de ses symptômes, rien ne permet encore de la soigner. Mais les pistes de recherche actuelles laissent entrevoir de sérieux espoirs.

Les chiffres sont éloquentes. Près de 800 000 personnes en France souffrent de maladie d'Alzheimer, première cause des démences après 75 ans. Et chaque année on compte 165 000 nouveaux cas.

Cette pathologie impose un diagnostic précis et une prise en charge particulière. Évidemment, cette dernière a un coût à la fois pour la famille et pour la société. Au point qu'elle est en passe de devenir l'un des premiers enjeux socio-économiques.

Selon l'étude Paquid¹, le coût annuel total lié à la maladie d'Alzheimer s'élève, en France, à plus de 4,5 milliards d'euros. Chez les plus de 75 ans, c'est la première cause de dépense de santé, loin devant les maladies cardiovasculaires. « *Du fait de sa prise en charge thérapeutique élargie et de son incidence croissante, les dépenses de la Sécurité sociale pourraient être multipliées par 15 si l'on ne fait rien !* » met en garde Cécile Gallez, députée et rapporteur de l'étude « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées ».

À cette fin, le plan Alzheimer 2004-2007 prévoit un certain nombre de mesures axées autour de trois points forts. L'un d'eux vise à donner un « coup de pouce » à la recherche de nouveaux traitements. Une prochaine étape qui requiert une large connaissance de cette pathologie neurodégénérative et de son évolution. On sait qu'elle altère les neurones d'abord au niveau de l'hippocampe – une région cérébrale dédiée à la mémoire des faits récents – pour s'étendre peu à peu à tout le cortex dit **associatif**. Parallèlement à cette lente dégradation – plusieurs décennies – surgissent des **troubles cognitifs** et psychocomportementaux comme l'apathie et les perturbations de l'humeur.

D'un point de vue moléculaire, que se passe-t-il ? Deux types de lésions cérébrales bien distinctes sont en jeu. D'un côté, des plaques amyloïdes – constituées par le dépôt d'un résidu anormal de la **protéine β -amyloïde** – vont progressivement recouvrir la surface du cortex cérébral. Elles bloquent alors la transmission entre les neurones. De l'autre, une « dégénérescence neurofibrillaire » (DNF) envahit l'intérieur des neurones. Il s'agit d'une accumulation filamenteuse de la protéine Tau, normalement impli-



800 000 personnes atteintes en France

quée dans la communication entre neurones. « *C'est lorsque le cerveau présente ces deux vulnérabilités que la maladie d'Alzheimer survient*, explique André Delacourte, neurobiologiste au sein de l'unité Inserm Neuroendocrinologie et Physiopathologie neuronale de Lille. *Les plaques amyloïdes semblent "pousser" les agrégats de protéines Tau à sortir de l'hippocampe pour envahir les zones dédiées aux fonctions supérieures comme le raisonnement.* »

On estime que ce double processus évolue selon dix stades, qui s'échelonnent le long des trois grandes phases de la maladie (voir p. 20-21). Tout commence par la phase asymptomatique, la plus longue. Les dégénérescences neurofibrillaires s'installent « silencieusement » dans les neurones de l'hippocampe. Ensuite la phase symptomatique pré-démentielle appelée MCI (*mild cognitive impairment* ou troubles cognitifs légers, en français) correspond à l'invasion de tout l'hippocampe et du cortex temporal par ces lésions : c'est là que les troubles de la mémoire commencent à se manifester et à alerter le malade et son entourage. Enfin, la phase de « démence » voit les lésions gagner les zones du cerveau dites associatives puis motrices ; elle signe la perte d'autonomie de la personne.

Loin d'être de la « folie », cette démence désigne, au sens médical du terme, une altération sévère de plu-

Cortex associatif : zones du cerveau où sont centralisées, analysées et intégrées les informations provenant des autres régions cérébrales. Elles sont responsables de fonctions complexes comme le langage, le raisonnement, la reconnaissance des personnes ou des objets, etc.

Troubles cognitifs : perturbations des fonctions par lesquelles une personne acquiert et analyse les informations issues de l'extérieur.

Protéine β -amyloïde : fragment de dégradation d'une protéine dite APP, normalement présente dans le cerveau.



LEMOINE/BSIP

Les activités intellectuelles permettent de stimuler et d'entretenir la mémoire.

Acétylcholine : messager chimique qui intervient dans les processus de mémorisation.

Glutamate : messager chimique exciteur, permettant à certains neurones de communiquer entre eux.

Plasticité : capacité des neurones à modifier leurs fonctions initiales pour compenser la perte de fonction des neurones voisins.

seurs fonctions cognitives, tel le raisonnement, rendant le patient dépendant. C'est à ce stade seulement que l'on établit aujourd'hui le diagnostic de la maladie d'Alzheimer – bilan clinique, neuropsychologique, imagerie cérébrale, etc. « Mais ce découpage reste un peu théorique, souligne André Delacourte. Car il peut y avoir, selon les personnes, un décalage plus ou moins grand entre l'importance des lésions et celle des manifestations. » Tout dépend du nombre de lésions, et surtout de la **plasticité** des neurones de chacun. Et rien ne dit que la phase MCI évoluera forcément vers une maladie d'Alzheimer. Seul un diagnostic précoce – actuellement en cours d'évaluation – permettra de distinguer une maladie d'Alzheimer des autres démences. « Si on a les moyens de la diagnostiquer à son tout début, cela permettra de proposer une prise en charge précoce et ainsi de retarder l'apparition des manifestations », explique Marie Sarazin, neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris. Mais à l'heure actuelle, on ne sait pas encore ●●●

TRAITEMENTS

Attaquer la maladie sur tous les fronts



BSIP/MENDIL

Deux classes de médicaments permettent de traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer. D'une part, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, qui corrigent le déficit en **acétylcholine** et qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les démences légères à modérées et, d'autre part, la mémantine, qui régule le système neuronal fonctionnant avec le **glutamate**, avec une AMM pour les démences modérées à sévères. De façon courante aujourd'hui, « ces deux types de médicaments sont utilisés conjointement, car l'expérience clinique montre que cela est bénéfique pour les patients », explique le Pr Jacques Touchon, neurologue au CHU de Montpellier. Ils ont, en effet, une action positive sur les symptômes cognitifs et sur les troubles du comportement.

Pourrait-on aussi les prescrire aux malades en phase dite pré-démentielle ? « Pour l'instant, aucune étude ne nous permet d'affirmer que ces substances leur seraient utiles, mais sur ce point des travaux supplémentaires sont nécessaires », poursuit le neurologue. Avant la phase démentielle, les patients peuvent aujourd'hui se voir prescrire différents types d'antioxydants (vitamine E ou C, sélénium...), dont on suppose qu'ils pourraient ralentir la progression de la maladie en protégeant le cerveau contre la dégénérescence neuronale. Par ailleurs, des équipes cherchent à améliorer le mode d'administration des médicaments, par exemple en mettant au point des patchs à libération prolongée qui éviteraient aux malades d'oublier leur traitement. « Il ne faut pas oublier que les malades d'Alzheimer souffrent parfois de troubles psychiatriques qui peuvent aussi être traités par des antidépresseurs ou des anxiolytiques. Mais les médicaments ne résolvent pas tout, il ne faut pas négliger la dimension psychologique. Les groupes de parole, la musicothérapie ou l'"art thérapie" peuvent être d'une grande aide pour les patients », souligne le Pr Touchon. Face à la maladie d'Alzheimer, une prise en charge globale et multimodale s'impose.



BSIP/RENIARD

IRM :
imagerie par résonance magnétique, examen qui permet de voir la structure des organes.

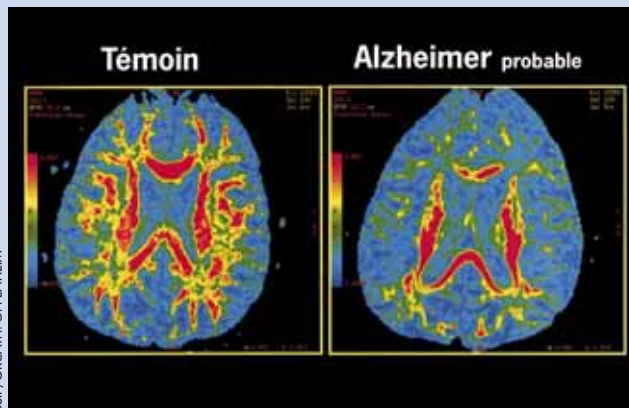
PET-scan :
tomographie par émission de positons, couplée au scanner. Elle permet, grâce à l'utilisation d'un marqueur radioactif, d'étudier les différentes fonctions biologiques d'un organe.

Liquide céphalo-rachidien :
liquide transparent dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière. Un prélèvement peut être effectué par ponction lombaire.

Hippocampe :
région du cerveau intervenant dans la mémorisation des faits récents (voir p. 20-21).

RECHERCHE

Des outils pour un diagnostic plus précoce



BSIP/ORCATH, OPPENHEIM

Un diagnostic de la maladie d'Alzheimer peut être réalisé avant le stade de la démence, grâce à de simples tests permettant de caractériser la nature des troubles de la mémoire. En parallèle, des recherches sont menées pour mettre au point des tests de diagnostic encore plus précoces. « C'est important car nous disposerons bientôt de médicaments qui s'attaqueront non plus aux symptômes, mais à l'origine même de la maladie (lire article p. 8-9). Nous pourrions donc traiter les malades plus tôt », explique le Pr Bruno Dubois, neurologue à l'hôpital

de la Pitié-Salpêtrière (Paris). Parmi ces outils en développement, un logiciel mis au point par le laboratoire de neurosciences cognitives et d'imagerie cérébrale, à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, permet de mesurer le volume de l'**hippocampe** à partir d'images obtenues par **IRM**. « Avant la phase de démence, une atrophie peut déjà être détectée au niveau de cette structure cérébrale », explique le Pr Dubois. Ce logiciel, en cours de validation, devrait être bientôt mis à disposition de tous les services hospitaliers concernés. Les chercheurs travaillent aussi sur le PIB, une molécule capable de se fixer spécifiquement sur les plaques séniles. Le PIB peut être détecté par un **PET-scan**, permettant ainsi d'observer l'étendue des plaques séniles dans le cerveau d'un patient. Il sera possible de reconnaître la maladie très tôt, peut-être même avant que les symptômes apparaissent. Mais cela suppose de pouvoir différencier la maladie d'Alzheimer du vieillissement normal, qui lui aussi peut s'accompagner de plaques séniles.

D'autres équipes travaillent enfin à la détection de marqueurs biologiques comme le rapport entre l'augmentation de protéines Tau phosphorylées et la diminution de protéines β -amyloïdes dans le **liquide céphalorachidien**, ces deux événements étant liés à la progression de la maladie. « Ces pistes de recherche sont très prometteuses, mais il reste encore à en définir les limites, les frontières d'application. Il est très probable qu'elles viendront se compléter l'une l'autre », estime le Pr Dubois.



FRANÇOISE FORETTE, DIRECTRICE DE LA FONDATION NATIONALE DE GÉRONTOLOGIE, PRÉSIDENTE DE L'INTERNATIONAL LONGEVITY CENTER EN FRANCE ET CONSEILLÈRE AUPRÈS DU MINISTÈRE DE LA SANTÉ.

Des efforts à poursuivre...



« Notons que la reconnaissance récente par décret de la maladie d'Alzheimer comme une affection de longue durée est une étape importante pour les familles. »

Que peut-on dire aujourd'hui de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer ?

Il faut d'abord rappeler qu'elle dépend essentiellement de l'établissement d'un diagnostic. Or, en France, seulement 30 à 50 % des malades souffrant de la maladie d'Alzheimer sont diagnostiqués. Et cela prend beaucoup de temps : entre l'apparition des premiers symptômes identifiés par les proches du malade et le diagnostic, il s'écoule en moyenne deux ans. Pour diminuer ce délai encore bien trop long, il faut absolument que se développent les consultations mémoire (voir fiche diagnostic p. 24) et les Centres mémoire de ressources et de recherche (CMRR), avec tout le personnel nécessaire, comme cela est prévu par le Plan Alzheimer du gouvernement.

Quels sont les récents progrès en la matière ?

Là encore un rappel : seulement 30 % des patients chez qui une maladie d'Alzheimer a été diagnostiquée sont pris en charge médicalement. C'est très peu car cette prise en charge permet l'inscription dans un plan de soins et d'aide aux « aidants ». En effet, l'essentiel du poids de cette maladie repose sur l'entourage du malade. Des progrès ont ainsi été faits dans l'information aux aidants naturels¹ (famille, conjoint, entourage...). La mise en place de structures de répit peut les soulager : l'accueil de jour, les petites unités de vie et les solutions d'hébergement temporaire se développent, même si c'est encore insuffisant. En effet, ces structures sont difficiles à mettre en place car elles sont petites. Les

adosser à de plus grosses, comme des centres hospitaliers ou des maisons de retraite, faciliterait peut-être leur gestion. Il faut laisser place à plus d'initiatives, puis évaluer les solutions les plus intéressantes en concertation avec les familles et les gestionnaires de ces structures.

Quels sont les points à améliorer ?

Notons que la reconnaissance récente par décret de la maladie d'Alzheimer comme une affection de longue durée est une étape importante pour les familles. Il est essentiel de poursuivre les efforts déjà entrepris, notamment ceux relatifs à la formation des médecins généralistes et des spécialistes pour permettre une prise en charge plus rapide des malades et une inscription dans un plan de soins. Le but est de maintenir les malades le plus longtemps à domicile, car c'est le souhait des familles. Autre priorité : la recherche tant fondamentale que clinique et épidémiologique. C'est pourquoi nous souhaitons que la maladie d'Alzheimer soit inscrite comme une priorité dans la prochaine programmation annuelle de l'Agence nationale de la recherche (ANR).

1. DVD et brochure d'information *Memento* disponibles sur le site : www.personnes-agees.gouv.fr.

••• agir sur les causes de la maladie d'Alzheimer. Des molécules sont à l'étude pour être prescrites le plus tôt possible, idéalement dès le début de la deuxième phase. Elles visent à bloquer ou à ralentir le processus pathologique. Cible n° 1 : les plaques amyloïdes. Arsenal envisagé : un inhibiteur de l'enzyme sécrétase pour empêcher la formation de ces plaques, ou encore un vaccin pour détruire les plaques amyloïdes déjà en place (lire aussi p. 8-9). En attendant, il semble possible de réduire les facteurs de risque de la maladie. Cette approche a

le vent en poupe. Si elle ne permet pas d'empêcher la survenue de la maladie, au moins pourrait-elle faire reculer de plusieurs années l'expression des symptômes. Comme l'explique Jean-François Dartigues, épidémiologiste à Bordeaux et coordonnateur de l'étude Paquid¹, « on cherche à stimuler les facultés de réserve des neurones non encore atteints afin qu'ils compensent les lésions déjà présentes ». Comment ? Avant tout par la stimulation intellectuelle et le traitement des risques cardiovasculaires, afin de maintenir une bonne irrigation du

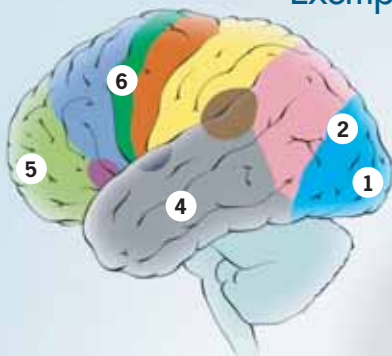
(suite page 22)

Maladie d'Alzheimer des lésions aux symptômes

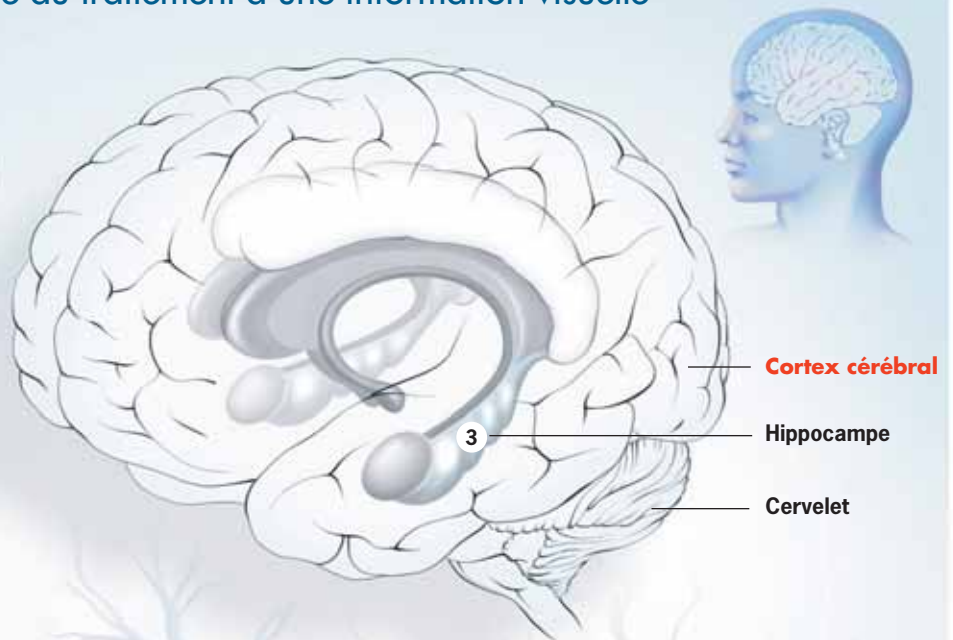
La maladie d'Alzheimer (MA) est une démence neurodégénérative qui résulte de l'installation progressive de deux types de lésions dans l'ensemble du cortex cérébral. Durant des années, ces lésions envahissent silencieusement le cerveau. Ce n'est qu'au bout de plusieurs décennies qu'elles vont entraîner l'apparition de troubles de la mémoire des faits récents, puis d'autres symptômes liés à l'altération des **fonctions cognitives**. Cette évolution comporte dix stades, dont on décrit ici les trois stades clés (1, 4 et 7).

Cerveau normal

Exemple du traitement d'une information visuelle



- 1 aire visuelle primaire**
perception des informations visuelles
- 2 aire associative visuelle**
interprétation des perceptions visuelles
- 3 hippocampe et 4 lobe temporal**
mémorisation et stockage des informations
- 5 lobe frontal**
élaboration d'une réponse adaptée
- 6 aire motrice primaire**
commande des mouvements



Cortex cérébral

Hippocampe

Cervelet

Neurones

dendrites

1 - Une substance appelée substance amyloïde est fabriquée de façon anormale par les neurones : elle se dépose lentement et progressivement dans la totalité du cerveau, recouvrant les **neurones** et leurs prolongements.

2 - En parallèle, il y a un dysfonctionnement de la protéine tau : elle s'accumule à l'intérieur des neurones et de leurs dendrites et provoque une « dégénérescence neurofibrillaire » qui détruit peu à peu les neurones.

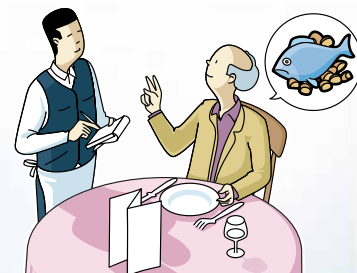
3 - À un stade avancé de la maladie d'Alzheimer, les dépôts de substance amyloïde s'agrègent avec les neurones dégénérés pour former des « plaques amyloïdes ».



Stade 1

Lésions

Le premier stade est dit entorhinal, une région du cerveau située à proximité de l'hippocampe où sont encore confinées les dégénérescences neurofibrillaires. Dans le même temps, des dépôts de peptides bêta-amyloïdes peuvent apparaître de façon diffuse, dispersés dans le cortex cérébral. Un examen scanner ne permet pas de visualiser les lésions, encore très discrètes à ce stade.



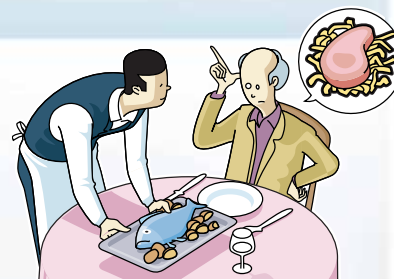
Symptômes

Absents, car le cerveau est capable de compenser les conséquences fonctionnelles de ces lésions.

Stade 4 ou « MCI »

Lésions

C'est surtout l'envahissement de l'hippocampe, zone dédiée à la mémorisation des faits récents, par les dégénérescences neurofibrillaires. La neuro-imagerie (IRM ou scanner) révèle déjà une légère atrophie de cette zone cérébrale. De plus, certaines personnes peuvent avoir un grand nombre de plaques amyloïdes dans de nombreuses régions du cortex.



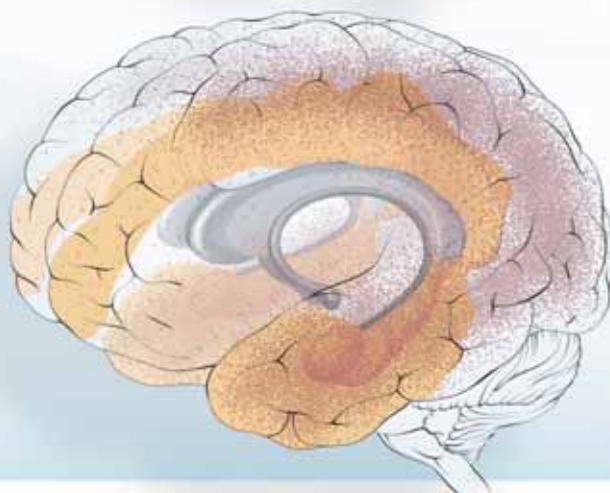
Symptômes

- Des troubles cognitifs légers (MCI) : oubli des faits récents (rendez-vous, paroles énoncées quelques minutes auparavant...).
- Parfois un discret trouble du langage (difficulté à trouver le mot adéquat). Leur apparition peut être retardée par une prise en charge des facteurs de risque (ex. : l'hypertension artérielle).

Stade 7

Lésions

C'est le début de la démence, caractérisée par une perte de l'autonomie. Les lésions tau – ou dégénérescences neurofibrillaires – ont envahi une grande partie du cortex associatif, là où les informations sont analysées. Des plaques séniles apparaissent en grand nombre. Dans les stades ultérieurs, les lésions tau vont progresser vers les régions du cortex responsables de la vue, des gestes, du langage...



Symptômes

- Troubles dans l'élaboration des concepts (jugement, raisonnement).
- Altération du comportement (perte des valeurs sociales, etc.).
- Troubles des gestes quotidiens.

Fonctions cognitives : fonctions intellectuelles comme le traitement des informations, la mémoire, la pensée, le raisonnement, la communication et l'action.

Cortex cérébral : couche externe ou « écorce » du cerveau, associée à la perception sensorielle et aux fonctions mentales supérieures.

Aires associatives : zones du cerveau (cortex temporal, pariétal, occipital et frontal) impliquées dans les fonctions supérieures telles

que l'identification visuelle des objets et des visages, le raisonnement, le langage...

Neurone : cellule

nerveuse composée d'un corps cellulaire et de prolongements (dendrites et axones) qui transmettent les messages d'un neurone à un autre.

INITIATIVE

Une banque de cerveaux pour accélérer la recherche



L'Ifrad (*International foundation for research on Alzheimer disease*), créée en 2003, est abritée par la Fondation pour la Recherche Médicale depuis 2005. Son ambition : doter la recherche des moyens nécessaires pour mieux comprendre la maladie d'Alzheimer. Cette Fondation collecte des fonds et a organisé pour cela le 14 novembre dernier une grande soirée de gala où s'est vendu aux enchères un tableau de Ben : *Oublions d'oublier!* L'Ifrad vient aussi de lancer le Cnir-MA (Centre national d'information et de recherche sur la maladie d'Alzheimer) qui a pour but de constituer une banque nationale de données cliniques et biologiques sur cette pathologie, qui sera hébergée par l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Les chercheurs pourront ainsi travailler sur des échantillons pour lesquels un diagnostic fiable a été posé. Les patients qui y participeront s'engageront à faire don de leur cerveau après leur décès. Leur consentement pourra être recueilli directement si la maladie est diagnostiquée précocement, ou bien auprès d'une personne de confiance si le malade est déjà atteint de démence.

Cette banque, par son souci de standardiser la collecte des échantillons et de rassembler un maximum d'informations utiles (biologiques, histologiques, génétiques, imageries médicales...), est un projet unique au monde. « Elle peut nous faire gagner des années dans la lutte engagée contre ce fléau qu'est la maladie d'Alzheimer », souligne le Dr Olivier de Ladoucette, président de l'Ifrad.

Pour en savoir plus : www.fondationalzheimer.com

(suite de la page 19)

cerveau. Voilà pourquoi les médecins conseillent d'une part d'éviter l'isolement et de mener des activités plaisantes pour l'esprit et, d'autre part, de traiter toute hypertension artérielle (facteur de risque majeur d'accidents vasculaires cérébraux). Des essais randomisés menés par l'équipe de Françoise Forette ont montré que ce traitement correctement prescrit multipliait par deux le délai de survenue de la maladie. Il est donc essentiel d'être bien suivi par son médecin traitant... et d'agir le plus tôt possible.

Si l'impact du diabète, de l'hypercholestérolémie et de la dépression n'a pas été encore tout à fait démontré, l'intérêt de soigner ces pathologies de façon précoce pour retarder la survenue des symptômes ne fait aucun doute. À cela s'ajouteraient, de façon très hypothétique, les effets protecteurs des antioxydants présents dans les fruits et légumes frais, ainsi que des oméga 3 contenus dans les poissons gras. « Globalement, il s'agit surtout de conserver le plaisir de manger; nuance Jean-François Dartigues. *La convivialité et le goût constituent des stimulations intellectuelles non négligeables!* »

Lorsque la maladie est déclarée, on dispose encore de tout un arsenal capable d'atténuer les symptômes les plus invalidants. Prescrits dans les formes légères à modérées, les « anti-cholinestérasiques » stimulent les processus impliqués dans l'attention et la mémoire. Il est courant de les associer à une autre classe de molécules, les anti-glutamatergiques, dans les formes plus avancées de la maladie. « Une prise en charge non pharmacologique comprenant un soutien psychologique et médico-social, des séances d'orthophonie, l'accès à des structures d'accueil de jour et l'aménagement à domicile avec des auxiliaires de vie est tout aussi essentiel, explique Marie Sarazin. *En plus d'améliorer l'état du malade, l'objectif est d'anticiper les situations de crise, afin que les familles ne soient pas démunies lors de l'aggravation de la maladie. Sans oublier la gestion des troubles psycho-comportementaux.* » Celle-ci intervient au niveau des lieux de vie, des relations aidants-malades et, si nécessaire, en recourant à un traitement antidépresseur. Aussi l'encadrement médical, social et affectif de la personne malade joue-t-il un rôle clé dans l'évolution de la pathologie et dans son vécu. ■

1. Étude menée auprès de 4 134 personnes âgées de 65 ans et plus, vivant à domicile ou en institution, tirées au sort dans les départements de la Gironde. Son suivi se poursuit depuis plus de quinze ans.

MALADIE D'ALZHEIMER

Identifier les signes d'alerte

- **Les premiers troubles** qui apparaissent sont des oublis inhabituels, répétés et dont la fréquence augmente. C'est d'abord la mémoire des faits récents qui est touchée, les souvenirs les plus anciens sont en général préservés. L'orientation dans le quartier et la connaissance de la date sont imprécises.
- **Des troubles du langage** peuvent ensuite apparaître, ainsi que des problèmes d'orientation dans l'espace.
- **Des troubles du comportement** peuvent aussi survenir : la personne devient plus indifférente, moins active. Elle peut se montrer irritable, agitée, voire agressive.



MALADIE D'ALZHEIMER

De l'examen au diagnostic

- **Si des signes d'alerte** vous font penser à la maladie d'Alzheimer pour vous ou un de vos proches, c'est à votre médecin généraliste qu'il vous faut d'abord vous adresser. Si besoin, il vous dirigera ensuite vers un spécialiste (neurologue, gériatre ou psychiatre) ou vers une consultation mémoire à l'hôpital.
- **Trois types d'examen**, non systématiques, peuvent être prescrits par votre médecin :
 - un bilan neuropsychologique ;
 - un examen d'imagerie médicale (IRM, scanner ou scintigraphie) ;
 - une prise de sang.



MALADIE D'ALZHEIMER

Le parcours médical

- **Le médecin généraliste** référent et le spécialiste qui ont fait le diagnostic de la maladie travaillent en coordination pour gérer le parcours de soins du malade.
- **Quand le diagnostic est posé**, des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer peuvent être prescrits par un neurologue, un psychiatre ou un gériatre. D'autres soins peuvent être apportés en ambulatoire ou dans une structure de jour.
- **Principal problème** : l'observance du traitement. Des mesures doivent être prises pour s'assurer que le malade prend bien ses médicaments (utilisation d'un pilulier compartimenté par exemple).



MALADIE D'ALZHEIMER

L'accompagnement social

- **Il faut éviter l'isolement du malade.** Des mesures d'accompagnement (structures de jour ou d'accueil temporaire) peuvent être proposées au malade par son médecin traitant.
- **Adapter l'environnement et l'organisation** de la vie quotidienne du malade permet un maintien à domicile le plus longtemps possible.
- **Des associations organisent** des groupes de parole pour soutenir les proches des malades.
- **Une assistante sociale** peut vous renseigner sur les mesures d'aides financières ou matérielles possibles.



d'Alzheimer MALADIE

• S'INFORMER

Le site de la Société Alzheimer (organisation canadienne) décrit les enjeux et les méthodes de diagnostic, une brochure en français peut être téléchargée : www.alzheimer.ca/docs

• GUIDE

Un annuaire recensant les structures de diagnostic, d'accueil de jour, d'aide aux aidants, et les services d'aide à domicile a été publié en 2005 par la Fondation Médéric Alzheimer. Il peut être commandé à l'adresse : 30, rue de Prony, 75017 Paris

(20 € + 5 € de frais de port). Bon de commande disponible sur www.fondation-mederic-alzheimer.org

Guide pratique

La maladie d'Alzheimer au jour le jour, de J. Selmès et C. Derouesné, éd. John Libbey, 2004.

• S'ENTRAIDER

De nombreux témoignages sont à lire sur ce site créé par des personnes à qui l'on vient tout juste de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer, alors qu'ils sont « dans la force de l'âge » : <http://survivre-alzheimer.com>

d'Alzheimer MALADIE

• S'INFORMER

Une liste des signes d'alerte les plus fréquents est disponible auprès de l'Association France Alzheimer, 21, boulevard Montmartre, 75002 Paris. www.francealzheimer.org ou directement sur : www.esculape.com/geriatrie/alzheimer_alerte.html

Vous pouvez pratiquer un autotest d'évaluation de vos troubles de mémoire pour savoir s'il convient ou non de consulter : www.esculape.com/geriatrie/alz_autotest.html

• **COMPRENDRE**
Pour découvrir les fondements de la

mémoire et les troubles qui peuvent l'affecter :
– Site d'information et d'échanges sur la maladie d'Alzheimer : www.alois.fr
– *La mémoire*, de S. Nicolas, éd. Dunod, 2002.

• **EXERCER SA MÉMOIRE**
La mémoire s'évalue et s'entretient.

L'équipe du Dr Bernard Croisile, de l'hôpital neurologique de Lyon, a conçu un site Internet dans ce but : www.happyneuron.com.
– *Votre mémoire, bien la connaître, mieux s'en servir*, de B. Croisile, éd. Larousse
– *Peut-on aujourd'hui prévenir et traiter la maladie d'Alzheimer*, de Y.-V. Kamami, éd. du Dauphin.

d'Alzheimer MALADIE

• S'INFORMER

Les centres locaux d'information et de coordination (Clic) proposent aux personnes âgées un lieu d'accueil et d'information afin de les aider à faire valoir leurs droits, les orienter vers les structures spécialisées (consultations mémoire, associations...). Pour connaître le Clic le plus proche de chez vous, adressez-vous à votre conseil général ou téléchargez la liste sur www.personnes-agees.gouv.fr/dossiers/clic/clic.pdf

La Fondation Médéric Alzheimer a publié en 2004 un annuaire des

structures d'accueil pour les malades et leurs aidants qui peut être commandé à l'adresse : 30, rue de Prony, 75017 Paris (15 € + 4,20 € de frais de port). Bon de commande disponible sur www.fondation-mederic-alzheimer.org

• S'ENTRAIDER

Le site d'information Alois propose une rubrique consacrée aux établissements de prise en charge des personnes âgées plus ou moins dépendantes, une présentation des aides financières disponibles ainsi que des forums de discussion pour les familles : www.alois.fr.

d'Alzheimer MALADIE

• S'INFORMER

Le secrétariat d'État aux personnes âgées a édité un *Mémento* pour une meilleure orientation des malades et de leurs proches. À demander auprès des associations spécialisées ou à télécharger sur : www.personnes-agees.gouv.fr/dossiers/alzheimer/memento/memento_alzheimer.pdf

L'Institut national de prévention et d'éducation à la santé (Inpes) a publié un guide du patient. Vous pouvez l'obtenir auprès de votre médecin ou le télécharger sur : www.inpes.sante.fr/50000/0M/alz/pdf/guid_patient.pdf

• S'ENTRAIDER

France Alzheimer, seule association reconnue d'utilité publique spécialisée dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, présente dans toute la France (Dom-Tom compris) à travers plus de 100 structures départementales. France Alzheimer, 21, bd Montmartre, 75002 Paris. www.francealzheimer.org

• TÉMOIGNAGES

– *Ma mère n'est pas un philodendron*, de F. Laborde, éd. J'ai Lu, 2005.
– *Vivre avec un proche atteint d'Alzheimer*, de M. P. Pancrazi et P. Métails, Interéditions, 2004.

STATUTS

La Fondation « nouvelle génération »

À la veille de fêter ses soixante ans, la Fondation réforme son organisation pour mieux affronter le XXI^e siècle. Pierre Joly, président de son conseil de surveillance, et Ghislaine Alajouanine, président du directoire, nous présentent les nouveaux statuts et leurs ambitions.



Bruno Garcin-Cassier

Ghislaine Alajouanine et Pierre Joly, maîtres d'œuvre et d'ouvrage de cette Fondation plus moderne et efficace.

La Fondation possède les mêmes statuts depuis sa création.

Pourquoi en changer aujourd'hui ?

Pierre Joly : En effet, la Fondation s'est construite sur les bases d'une association loi 1901. Ses statuts étaient parfaitement adaptés au niveau d'activité de l'époque et ont su supporter sa croissance jusqu'à récemment. Aujourd'hui, en revanche, ils laissent apparaître des lacunes. La loi 1901 suppose que chaque membre de l'association soit partie prenante des décisions : c'est une illusion quand l'organisation compte plusieurs centaines de milliers de donateurs telle que la nôtre. Et, paradoxalement, le président d'une telle association a la libre disposition des fonds ! Les dérives qui peuvent en découler – je pense bien sûr à un scandale resté ancré dans la mémoire de chacun d'entre nous – sont intolérables. Quand j'ai pris mes fonctions à la présidence de la Fondation,

j'ai tout de suite estimé qu'il fallait réformer ce système. Cette réforme n'est donc pas une tocade, mais le fruit d'une analyse approfondie.

Un nouveau mode de fonctionnement a été expérimenté pendant deux ans avant d'être validé en novembre dernier par le conseil d'administration de la Fondation.

Concrètement, en quoi consistent ces changements ?

P. J. : Les activités opérationnelles, comme la collecte de fonds ou la gestion, sont confiées aux membres du directoire et à leurs équipes. Ces professionnels mettent ainsi toutes leurs compétences au service de la stratégie de la Fondation. Cette stratégie est, quant à elle, définie par l'autre entité de contrôle de la Fondation : le conseil de surveillance. Celui-ci a été réduit à une quinzaine de personnes : plus « concen-

tré », il garantit une meilleure efficacité. Il compte désormais, au sein de son collège de personnalités qualifiées, un représentant des donateurs. Ce collège siège aux côtés des collèges de représentants de l'État et du monde scientifique. À noter que, même si la loi autorise à en rémunérer les membres, j'ai souhaité qu'ils soient bénévoles. Et je l'entends aux deux sens du terme : volontaires et bienveillants.

La Fondation était pourtant déjà exemplaire en matière de déontologie...

Ghislaine Alajouanine : En effet. Et cette excellence prend racine dans l'exigence. Cette réforme en constitue donc une de plus : l'exigence de pérennité et d'efficacité.

Nous avons toujours mérité la confiance de nos donateurs. Nous avons toujours eu les « félicitations du jury » de la part des organismes de contrôle. Mais avec ces nouveaux statuts, nos donateurs disposent d'une garantie de plus, puisque cette confiance qu'ils nous portent est confortée techniquement par des méthodes et des règles rigoureuses. Nous introduisons en quelque sorte une « Cour des comptes » à l'intérieur même de la Fondation. C'est parce que la Fondation a été pionnière de cette éthique, en initiant la charte de déontologie des organisations caritatives par exemple, qu'elle peut aujourd'hui avant les autres se doter de ces statuts. Elle sera observée avec réserve, mais aura valeur de modèle pour un type de fondation « nouvelle génération », capable d'affronter les années qui viennent. ■

JEAN BERNARD

« Pour moi, la Fondation a été un territoire alliant science, progrès et amitié. »

Le professeur Jean Bernard a été l'un des fondateurs, en 1947, de l'Association pour la Recherche Médicale, berceau de la Fondation. Une aventure intimement liée à la vie et aux travaux de cet éminent scientifique qui est aussi une personnalité hors du commun. Bientôt centenaire, il se souvient...

Professeur Bernard, qu'est-ce qui, au départ, vous a orienté vers les maladies du sang ?

Le hasard. Pour ne pas trop alourdir ma charge de travail, alors énorme, on m'avait conseillé de choisir un service proche de chez moi. C'est comme cela que je me suis retrouvé à l'hôpital Beaujon dans le service d'hématologie du professeur Chevalier et que j'ai participé à la naissance puis au développement d'une discipline qui est devenue de tout premier rang.

Quels ont été les apports majeurs de vos travaux dans ce domaine ?

Une telle question met à rude épreuve ma modestie ! Rappelons que la médecine n'avait pratiquement pas progressé depuis l'Antiquité romaine jusqu'à Pasteur et Claude Bernard. On a alors connu une période de progrès remarquables et de changements considérables... avant que la recherche ne s'assouplisse à nouveau au début du ^{xx} siècle. Jean Hamburger, René Fauvet et moi sommes arrivés à la médecine dans ces années de stagnation. Très unis sur le plan amical et scientifique, nous avons décidé de travailler ensemble pour relancer la recherche. Et, en fait, le réveil s'est produit tout naturellement, de tous côtés, et avec une incroyable énergie. Avec le recul, on peut dire que ces trente à quarante années écoulées ont constitué l'une des plus florissantes périodes d'évolution de la recherche. La médecine actuelle n'a plus rien à voir

avec celle qui se pratiquait il y a seulement un demi-siècle. Dans mon domaine, les leucémies demeurent des maladies très graves, mais il y a aujourd'hui des guérisons, chose que l'on ne pouvait pas même envisager à l'époque.

Pourquoi fallait-il créer une fondation privée pour soutenir cette recherche ?

Dans les générations précédentes, la recherche s'était faite avec les moyens du bord. Mais avec l'extraordinaire essor que ma génération a connu, l'arrivée de la biologie moléculaire, etc., les besoins ont explosé et il fallait beaucoup plus d'argent pour avancer.

Nous avons alors pratiqué la « biomedecité », sollicitant l'État, les puissances industrielles ou commerciales et les personnes très fortunées. C'est alors qu'est née l'Association – puis la Fondation – pour la Recherche Médicale. Pour moi,



Bruno Garcin-Casser

Le P^r Jean Bernard, un esprit brillant et humaniste, toujours fidèle à la Fondation.

elle a constitué un formidable territoire alliant tout à la fois la science, les progrès et l'amitié.

Et comment voyez-vous l'avenir de la recherche ?

Actuellement, la médecine vit une profonde évolution ; nous ne nous en apercevons pas car nous ne sommes pas entrés dans la période de grande efficacité thérapeutique. Mais n'oublions pas qu'il faut d'abord comprendre une maladie pour pouvoir la guérir. ■

Un itinéraire d'exception

Le professeur Jean Bernard – né en 1907 – est sans aucun doute l'une des personnalités les plus marquantes de notre époque. Grand médecin et éminent chercheur en hématologie, il a été à l'origine des premières avancées majeures dans le traitement des leucémies aiguës, et a joué un rôle déterminant dans l'évolution spectaculaire de la médecine au ^{xx} siècle.

Mais ce triple académicien – membre de l'Académie des sciences, de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie française – a également exercé son esprit brillant bien au-delà de la sphère médicale : il a été un grand résistant dès 1940, et un écrivain prolifique.

SANTÉ 100 IDÉES REÇUES L'AVIS DES CHERCHEURS TOME 3 - SPÉCIAL ENVIRONNEMENT

« L'air est toujours plus pollué
en ville qu'à la campagne »

« Les accros du téléphone portable
risquent une tumeur au cerveau »

« Travailler sur ordinateur
abîme les yeux »

Vérités
scientifiques,
croyances
populaires
ou les deux ?



NOUVEAU : TOME 3 disponible en librairie
(12 €) ou par courrier
en utilisant le bon de commande ci-dessous
ou en le recopiant sur papier libre.

BON DE COMMANDE



- Oui, je commande le Guide Santé tome 3 (2005) – spécial environnement
- Oui, je commande le Guide Santé tome 2 (2004) – couverture jaune*
- Oui, je commande le Guide Santé tome 1 (2003) – couverture bleue*

* dans la limite des stocks disponibles

Nombre	Prix unitaire	Montant de la commande
_____	12,00 €	_____
_____	12,00 €	_____
_____	12,00 €	_____
Participation aux frais de port et d'emballage		3,00 €
Montant total de ma commande		_____

M. M^{me} M^{lle} M. et M^{me} NOM _____ Prénom _____

Adresse _____

Code postal [][][][][] Ville _____

Téléphone _____ E-mail _____

Je joins mon règlement en euros par chèque bancaire ou postal à l'ordre de **SOGEC GESTION**. À retourner sous pli affranchi à :
SOGEC GESTION – FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE – i581 – 91426 MORANGIS CEDEX

DÉLAI DE LIVRAISON : 4 semaines environ

En application de la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de retrait des données personnelles vous concernant en écrivant à l'adresse ci-contre. Seuls SOGEC Gestion et la FRM seront destinataires de ces informations.

CONCERT

Pierre Cardin et cinq artistes internationaux viennent en aide à la recherche



STÉPHANIE JAVET

Grâce à ce concert, plus de 33 000 € ont été collectés.

Le 7 novembre dernier, près de 450 personnes ont répondu à l'appel de la Fondation pour la Recherche Médicale et sont venus apporter leur soutien en assistant au grand concert de musique classique donné à son profit¹. Les virtuoses Patrice Fontanarosa, Marielle Nordmann, Nemanja Radulovic,

Fabien Ruiz et Dominique Plancade avaient accepté de se produire gracieusement. Grâce à la générosité du grand couturier Pierre Cardin, ce concert a pu avoir lieu dans l'un des plus beaux théâtres de Paris, à l'Espace Pierre-Cardin.

Ainsi, l'ensemble des bénéfices de la soirée et les dons reçus à cette occasion ont été en totalité consacrés à

la recherche sur la sclérose en plaques. Le conseil scientifique de la Fondation a sélectionné le laboratoire Inserm U653 dirigé par le Dr Sébastien Amigorena à l'Institut Curie pour bénéficier de cette aide. L'argent récolté servira à financer la thèse d'une jeune chercheuse, Edwige Roy, qui étudie les dysfonctionnements

immunitaires liés à des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques. Une étape indispensable à la découverte de nouveaux traitements.

Rappelons que cette maladie concerne environ 50 000 personnes en France, le plus souvent des femmes, et que 2 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Elle est responsable de handicaps sévères chez des personnes relativement jeunes, avec de graves conséquences pour leurs vies familiale et professionnelle. Or, pour le moment, on est encore loin d'un traitement qui pourrait enrayer le développement de la maladie ou en réduire les séquelles. Il est donc indispensable de soutenir les recherches dans ce domaine. La Fondation pour la Recherche Médicale l'a bien compris et s'y attelle. ■

1. Lire aussi *Recherche & Santé* n° 104, p. 30.

INITIATIVE

Un ouvrage édité sous le signe de la générosité

Quel est le rapport entre un laboratoire de neurosciences et un livre sur le management ? La bonne réponse est que le premier va bénéficier des droits d'auteur du second. C'est le résultat de l'initiative généreuse de Gérard Balantzian. En 2005 (comme en 2002), le directeur de l'Institut du management de l'information de l'université de technologie de Compiègne a choisi de reverser à la Fondation pour la Recherche Médicale les droits d'auteur d'un ouvrage collectif dont il a assuré la direction : *Tableaux de bord, pour diriger dans un contexte incertain*, éditions d'Organisation (lire *Recherche & Santé* n° 102, p. 31 et sur le site Internet www.lestableauxdebord.com). Aujourd'hui, le livre a rapporté 2 424 euros. Le

souhait de Gérard Balantzian était de consacrer cette somme à des recherches en neurosciences.

Après examen de plusieurs dossiers, le conseil scientifique de la Fondation a attribué cette somme à Françoise Helmbacher, du laboratoire de génétique et physiologie du développement, à Marseille. Elle va ainsi pouvoir implanter une nouvelle équipe de recherche. La jeune femme a en effet découvert que certains groupes de neurones pouvaient déterminer le devenir d'autres neurones situés à distance, mais beaucoup reste à faire pour comprendre ces phénomènes de propagation d'information dans la moelle épinière. Des découvertes qui pourraient bénéficier à des maladies dégénératives ou neuromus-



En souvenir d'un proche, Gérard Balantzian consacre ses droits d'auteur à la recherche médicale.

culaires. « Ce soutien supplémentaire de la Fondation pour la Recherche Médicale, s'ajoutant à un financement du CNRS, permettra de compléter l'installation de mon équipe, donnant à celle-ci la possibilité d'atteindre plus rapidement la masse critique nécessaire pour être compétitive », se réjouit-elle. ■

SERVICE LEGS

Legs orientés, dans le respect de vos volontés

Grâce à sa pluridisciplinarité, la Fondation pour la Recherche Médicale permet l'orientation d'un legs vers des recherches concernant une maladie en particulier, et ceci, quelle que soit cette pathologie. La Fondation se fait un devoir de respecter scrupuleusement la volonté de ses donateurs.



Bruno Garcin-Gasser

CÉLINE PONCHEL,
responsable
du service legs
et donations.

La Fondation pour la Recherche Médicale soutient l'ensemble des domaines de la recherche médicale, participant ainsi à la lutte contre toutes les maladies. Grâce à cette pluridisciplinarité, elle offre aux testateurs la possibilité d'« orienter » leurs legs. Ceux qui souhaitent effectuer un legs au profit de la Fondation pour la Recherche Médicale peuvent ainsi choisir de le consacrer au domaine qui leur tient à cœur. En effet, lorsqu'on a été touché par une maladie, personnellement ou à travers l'un de ses proches, on souhaite naturellement que la recherche médicale mette tous les moyens possibles pour vaincre cette pathologie.

C'est le cas de monsieur L. B. Né en 1928 et résidant en Loire-Atlantique, il est donateur de la Fondation pour la Recherche Médicale depuis de nombreuses années. En 1993, il rédige un testament à son profit. À l'ouverture de la succession de monsieur L. B. en 2000, son testament révèle son souhait que ce legs soit consacré à la recherche sur les maladies rénales. Dans le respect de ses volontés, le conseil scientifique de la Fondation pour la Recherche Médicale a sélectionné dix-sept jeunes chercheurs qui ont bénéficié de son soutien financier pour un montant total de 285 000 euros. Ce que la

Fondation a accompli pour réaliser les volontés de monsieur L. B., elle peut le faire pour tous les domaines de recherche : cancers, maladies cardiovasculaires, maladies du vieillissement, maladies génétiques, diabète... et cette liste n'est pas exhaustive. La Fondation accorde aussi son aide à des équipes de recherche partout en France. Elle peut donc aussi orienter un legs vers les laboratoires d'une région en particulier (lire p. 31)¹. Enfin, lorsque le léguaire n'exprime pas de volonté particulière, le Conseil scientifique de la Fondation consacrera la somme à des laboratoires sélectionnés uniquement sur des critères d'excellence des projets et en fonction des besoins de la recherche. ■

1. Il en est de même pour une donation ou un simple don (lire p. 34).

POUR EN SAVOIR PLUS

sur les legs, n'hésitez pas à contacter **Céline Ponchel, responsable du service legs et donations, au 01 44 39 75 67** ou à demander une documentation en utilisant le bon ci-dessous.

Contribution de soutien à *Recherche & Santé* – Demande de brochure



Oui, je souhaite contribuer à soutenir Recherche & Santé en recevant ou en offrant 4 numéros (un an) pour 10 €, que je joins par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de : Fondation pour la Recherche Médicale. Voici mes coordonnées ou celles de la personne à laquelle j'offre cette revue :



Oui, je souhaite recevoir, sans aucun engagement et sous pli confidentiel, la brochure Léguer aux générations futures le plus beau des héritages, le progrès médical.

RV105061

M. M^{me} M^{lle} M. et M^{me} NOM _____ Prénom _____

Adresse _____ Code postal _____

VILLE _____ E-mail _____

Déduction fiscale : 66 % de votre contribution est déductible de vos impôts à concurrence de 20 % de votre revenu imposable. Vous recevrez un reçu fiscal.



Merci de découper ce bulletin ou de le recopier et de le retourner accompagné de votre règlement à l'adresse suivante :
FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE - 54, rue de Varenne, 75335 Paris Cedex 07

Conformément à la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978, en vous adressant au siège de notre Fondation, vous pouvez accéder aux informations vous concernant, demander leur rectification ou suppression, ou vous opposer à ce qu'elles soient échangées ou cédées. Dans ce dernier cas, les informations vous concernant seraient alors réservées à l'usage exclusif de notre Fondation.



SOCIAL

Grâce à la Fondation : de meilleurs droits pour les jeunes chercheurs

La Fondation pour la Recherche Médicale vient de signer une convention avec une quinzaine d'universités françaises : les jeunes doctorants qu'elle soutient vont enfin bénéficier d'un statut de salarié.

Chaque année la Fondation pour la Recherche Médicale aide une centaine de jeunes chercheurs en fin de thèse en leur attribuant une aide financière destinée à leur permettre de terminer leurs travaux, projets de recherche le plus souvent très novateurs et dont l'achèvement se traduit par des publications internationales de haut niveau.

Jusqu'alors, la Fondation pour la Recherche Médicale apportait cette aide sous forme de libéralité, c'est-à-dire une aide financière exempte de charges sociales, mais exempte aussi des droits sociaux de tout salarié. Louer un appartement, mettre son enfant à la crèche, bénéficier d'un prêt bancaire... est quasi impossible quand on ne peut montrer « patte blanche » avec des bulletins de salaire ! Quand on sait que les études scientifiques sont si longues que les jeunes doctorants ont entre vingt-six et vingt-huit ans à la fin de leur thèse, on comprend que ces difficultés devaient rebuter de nombreuses vocations. Une situation par ailleurs d'autant plus injuste que les jeunes doctorants sont souvent les plus enthousiastes et les plus créatifs au sein



Le 9 mars 2005, plusieurs milliers de chercheurs revendiquaient de meilleurs droits sociaux et plus de crédits pour leurs travaux.

des laboratoires ! Une solution à ce délicat problème vient d'être mise en place depuis juillet 2005.

Profitant des nouvelles dispositions ministérielles qui prévoient que l'État peut financer les charges sociales patronales des doctorants qui ont obtenu une aide du secteur caritatif, la Fondation pour la Recherche Médicale a signé des conventions avec une quinzaine d'universités. Ainsi, l'aide de la Fondation est maintenant versée au chercheur, indi-

rectement, sous forme d'un salaire géré via l'université. Le montant de l'aide de la Fondation est quasi inchangé, si ce n'est que le chercheur perçoit un salaire net, déduction faite par l'université des charges sociales salariales.

La reconnaissance d'un statut de salarié à part entière était attendue depuis longtemps par les jeunes doctorants qui consacrent leur temps sans compter pour faire avancer la science et combattre l'ensemble des maladies. ■



Bulletin de soutien

RV105061

Oui, je souhaite aider la recherche en faisant, par chèque bancaire ou postal à l'ordre de la Fondation pour la Recherche Médicale, un don de :

- 20 € 25 € 30 €
 40 € 50 € autre.....

Oui, je souhaite recevoir, sans engagement, une documentation sur le prélèvement automatique

M. M^{me} M^{lle} M. et M^{me}

NOM _____ Prénom _____

Adresse _____

Code postal [] [] [] [] [] VILLE _____

E-mail _____

Déduction fiscale : 66 % de votre don est déductible de vos impôts à concurrence de 20 % de votre revenu imposable. Vous recevrez un reçu fiscal.



Merci de découper ce bulletin ou de le recopier et de le retourner accompagné de votre règlement à l'adresse suivante :
FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE - 54, rue de Varenne, 75335 Paris Cedex 07

Conformément à la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978, en vous adressant au siège de notre Fondation, vous pouvez accéder aux informations vous concernant, demander leur rectification ou suppression, ou vous opposer à ce qu'elles soient échangées ou cédées. Dans ce dernier cas, les informations vous concernant seraient alors réservées à l'usage exclusif de notre Fondation.



COMITÉ RÉGIONAL

Orléans mise sur l'excellence

Grâce à un legs, quatre projets de recherche vont bénéficier d'aides attribuées par le comité orléanais de la Fondation pour la Recherche Médicale. Un soutien bien mérité pour une ville où la recherche biomédicale est en plein essor.

La recherche ne se fait pas qu'à Paris ! De plus en plus de centres en province sont de très haut niveau scientifique. L'université scientifique d'Orléans est de ceux-là, et abrite une forte concentration de chercheurs en biologie. Pour soutenir ce pôle, la ville a été l'une des premières à mettre en œuvre un comité régional de la Fondation pour la Recherche Médicale, il y a près de trente ans.

Récemment, le comité a bénéficié d'un legs important. Il a donc lancé au mois de mai 2005 un appel d'offres aux équipes de recherche de la région pour attribuer des subventions. Seize demandes ont été reçues. Les dossiers ont été examinés selon la procédure standardisée par la Fondation et garantissant la pertinence et l'impartialité du choix (lire encadré ci-contre). « *Quatre projets ont été retenus et bénéficieront d'un financement. Nous avons approuvé le choix des projets sélectionnés par le comité d'Orléans : les meilleurs projets, les meilleurs chercheurs, les meilleures équipes de la région !* » souligne le P^r Claude Dreux, responsable scientifique des comités régionaux de la Fondation. *Et les sujets concernés sont en adéquation avec les domaines d'excellence de l'université orléanaise : les maladies du système nerveux, les maladies infectieuses, le cancer et la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques.* » Ainsi, Valérie Quéniaux recevra 15 000 euros pour mener à bien son étude des récepteurs impliqués dans l'inflammation et pouvant jouer un rôle dans la tuberculose, maladie infectieuse actuellement en recrudescence en Europe. Rachid Rahmouni bénéficiera de 8 000 euros pour développer ses recherches de molécules actives pour lutter contre le cancer. 15 000 euros ont été attribués à Annie-Claude Roche, qui travaille au développement d'un vaccin



D. Silberstein

P^r CLAUDE DREUX,
responsable
scientifique
des comités
régionaux.

C'est notamment grâce à l'implantation régionale de ses comités que des laboratoires, partout en France, bénéficient de l'aide de la Fondation.

Une procédure rigoureuse

Dans les comités régionaux de la Fondation, l'attribution des aides aux chercheurs répond à une procédure mise en œuvre il y a quatre ans, basée sur des critères d'excellence scientifique. Lorsqu'il lance un appel d'offres, chaque comité réunit les dossiers de réponse. Après s'être assuré qu'ils sont dûment remplis, il sélectionne ceux qui lui semblent dignes d'intérêt et en accord avec les objectifs du comité. Pour cela, il fait appel à l'avis d'experts reconnus dans la discipline, hors de la région, afin d'assurer leur impartialité. Le service de coordination des comités au siège vérifie ensuite la conformité des dossiers transmis et les fait évaluer par le P^r Claude Dreux et le président du conseil scientifique. Ces derniers donnent un avis favorable ou défavorable. Une fois la décision prise, elle est communiquée au comité régional. Si l'avis est négatif, les motifs en sont expliqués et d'autres dossiers pourront être soumis, les fonds restant à la disposition du comité régional. S'il est favorable, le service financier de la Fondation assure le versement des fonds.



Luc Bénévello

antitumoral. Enfin, Gérard Guillaumet recevra 15 000 euros qui viendront s'ajouter à d'autres sources de financement pour l'achat d'un spectromètre à résonance magnétique nucléaire : un équipement coûteux mais indispensable

à l'analyse chimique de certaines molécules potentiellement thérapeutiques. « *Les crédits disponibles n'étant pas épuisés, d'autres projets sont en cours d'évaluation pour être également subventionnés* », mentionne le P^r Dreux. ■

Vos questions nos réponses

Chaque trimestre, *Recherche & Santé* répond aux questions les plus nombreuses dans vos courriers et vos appels quotidiens à la Fondation, sans jamais poser de diagnostic, de pronostic ou donner de conseil thérapeutique. Seul un médecin traitant est habilité à le faire.

Grippe aviaire

Le plus gros risque, c'est la psychose

Vous avez été nombreux ces dernières semaines à nous interroger sur la grippe aviaire. Quel risque représente-t-elle ? La France et l'Europe sont-elles préparées à ce risque ? Y a-t-il des précautions à prendre à titre individuel ? Avec l'aide du D^r Jeanne Brugère-Picoux, professeur à l'École nationale vétérinaire d'Alfort, membre de l'Académie nationale de médecine et de l'académie vétérinaire de France, nous apportons des réponses... rassurantes !



AFP PHOTO/HOANG DINH NAM

Les rares cas humains mortels de la grippe d'origine aviaire ont été diagnostiqués chez des personnes en contact étroit avec des volailles.

« C'est un fait que la grippe aviaire est dévastatrice pour les oiseaux. Le taux de mortalité des animaux touchés peut atteindre 100 % en quelques jours. C'est pourquoi les vétérinaires parlent souvent de « peste » aviaire. La

crainte est donc justifiée chez les éleveurs : en cas d'infection d'un élevage, la mesure à mettre en œuvre est l'abattage massif des oiseaux suspects d'avoir été contaminés pour éviter la propagation du virus. Ces dernières années, on a constaté une augmentation des cas de peste aviaire. Et si la France n'a jamais été atteinte, cela ne signifie pas qu'elle soit à l'abri, mais les autorités de santé animale font le nécessaire : une surveillance stricte des oiseaux migrateurs et un confinement des élevages dans leurs zones de passage ont été mis en place. Une pandémie de grippe humaine reste possible. Mais celle-ci serait la conséquence d'un nouveau virus grippal, encore inconnu. Le risque que ce virus soit issu d'une modification du virus H5N1 responsable de l'épizootie asiatique actuelle est relativement faible, car

il n'est pas adapté à l'espèce humaine¹. On compte en effet 67 cas humains mortels en Asie sur une période de deux ans, pour une population qui dépasse les deux milliards d'individus. Alors que le virus de grippe humaine classique tue en moyenne 2 500 personnes en France chaque année. Par ailleurs, le vaccin antigrippal actuel ne peut protéger contre un virus encore inconnu. C'est pourquoi les autorités rassemblent des stocks de médicaments antiviraux, seul traitement possible en attendant la mise au point d'un vaccin : plus de quatre mois après l'identification du virus. Enfin, rien ne justifie d'arrêter de consommer de la volaille, puisque cette maladie n'est pas arrivée en France et que l'on n'importe pas de volailles en provenance des pays atteints. » ■

1. selon l'état des connaissances au moment de la rédaction (nov. 2005).

D^r Jeanne Brugère-Picoux

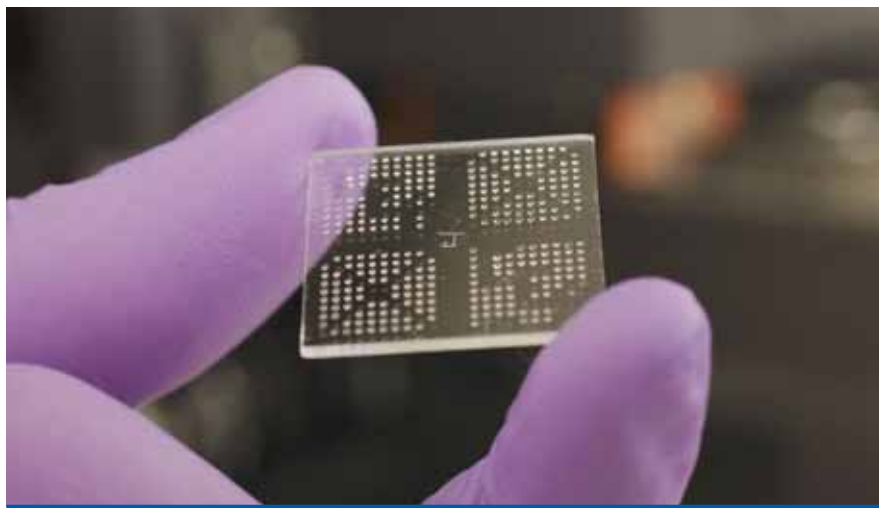
Puces à ADN

Des laboratoires miniatures au chevet du patient

« Pourquoi et comment les puces à ADN vont-elles révolutionner la prise en charge du cancer ? »

E. D. (Alpes-Maritimes)

Une puce à ADN, ou biopuce, est un outil d'analyse très sophistiqué que l'on doit au développement des nanotechnologies. Jusqu'ici à l'ombre des laboratoires de recherche, elles sont de plus en plus utilisées dans les hôpitaux pour le traitement et le suivi de nombreuses maladies, même si elles restent pour l'instant réservées à des essais cliniques très encadrés. Ce sont des lames de verre ou des membranes de quelques centimètres carrés. Leur spécificité ? Elles servent de support à des milliers de fragments d'ADN et permettent d'identifier les gènes actifs au sein d'un prélèvement de tissu biologique. Grâce à elles, il est possible de découvrir une prédisposition génétique à certaines maladies et notamment aux cancers (chez des personnes présentant des antécédents familiaux par exemple). Des personnes non malades peuvent, en effet, être porteuses de modifications génétiques appelées mutations, qui, sous l'influence de facteurs multiples, augmentent significativement le risque de développer un jour un cancer. Grâce aux puces à ADN, il devient, par exemple, possible de révéler des prédispositions génétiques à certaines formes de cancers du sein en détectant les mutations d'un gène, BRCA1. Ces femmes dites « à risque » peuvent alors bénéficier d'une surveillance médicale accrue, afin de pouvoir être traitées au plus tôt, le cas échéant. Sur le même principe, la prédisposition à certaines maladies génétiques comme la mucoviscidose ou la **béta-thalassémie** peut également être détectée. Les puces à ADN sont aussi utilisées pour diagnostiquer certains cancers en recherchant des mutations sur des gènes qui jouent un rôle majeur



BSIP/Chagnon

“L'objectif, à terme, est d'adapter la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer en fonction de la « carte génétique » de sa tumeur.”

dans les processus de cancérisation (les gènes K-Ras et P53). Elles servent encore à prédire la sensibilité des malades aux chimiothérapies anticancéreuses. En effet, les traitements actuels contre le cancer donnent des résultats variables d'un patient à l'autre. Mais au moment du diagnostic, impossible de savoir qui répondra favorablement ou non aux médicaments. C'est pourquoi de nombreux projets de recherche sont développés en laboratoire, puis à l'hôpital pour mettre en évidence une association entre le succès ou l'échec d'un traitement et l'expression ou les mutations de gènes bien particuliers. Ces gènes et ces mutations sont identifiés par des puces à ADN. L'objectif, à terme, est d'adapter la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer en fonction de la « carte génétique » de sa tumeur fournie par les puces à ADN.

Au-delà des cancers, les puces à ADN intéressent encore les chercheurs qui travaillent dans le domaine des maladies infectieuses comme l'hépatite C ou la tuberculose. À l'avenir, cet outil révolutionnaire devrait permettre de déterminer en quelques heures la souche microbienne en cause, alors que plusieurs jours sont nécessaires avec les méthodes actuelles. On espère également utiliser les puces à ADN pour détecter les mutations génétiques responsables des résistances des bactéries aux antibiotiques, afin de lutter plus efficacement contre les infections en milieu hospitalier.” ■

D^r Catherine Nguyen

Béta-thalassémie : anémie héréditaire due à la fabrication d'une hémoglobine anormale.

PRÉLÈVEMENT AUTOMATIQUE

Pour un soutien plus efficace aux chercheurs

« Donateur régulier de la Fondation, j'envisage de choisir le prélèvement automatique pour mes dons, mais j'aimerais en connaître les avantages et savoir à quoi cela m'engage ? »

P. M. (Bouches-du-Rhône) par e-mail



Bruno Garcin-Gosser

ISABELLE FLEURY,
responsable
du service
donateurs.

“ Le prélèvement automatique présente de nombreux avantages. Pour les chercheurs, car, par sa régularité, il permet à la Fondation de leur apporter son aide sur de longues périodes et d'accompagner leurs travaux dans la durée. Avantage pour vous, car il vous simplifie la vie : vous n'avez plus à vous soucier de savoir si vous avez ou non fait votre don habituel à la Fondation, et cela vous permet de répartir le montant de vos dons à votre convenance. Dernier atout, le prélèvement automatique est une source d'économies pour la Fondation. Vous ne recevez plus de courriers d'appel à

don, mais seulement la revue *Recherche & Santé* qui vous rend compte de l'actualité de la Fondation et de la recherche médicale. Cela représente une économie sensible en termes d'affranchissement postal. Le prélèvement automatique supprime également les frais de traitement des chèques et réduit les coûts d'émission et d'envoi de reçus fiscaux (vous ne recevez qu'un seul reçu récapitulatif annuel,

en janvier). Toutes ces économies sont autant d'argent en plus consacré à la recherche. Vous pouvez opter pour un prélèvement mensuel ou trimestriel, du montant de votre choix. Et, bien entendu, vous restez libre à tout moment d'interrompre ou de modifier ces prélèvements. Il vous suffit de vous adresser au service donateurs de la Fondation. Aucune justification ne vous sera demandée.” ■

INFORMATIONS PRATIQUES

Pour tout renseignement sur le prélèvement automatique ou pour recevoir une documentation, n'hésitez pas à me contacter : Fondation pour la Recherche Médicale – 54, rue de Varenne – 75335 Paris Cedex 07. Tél. : 01 44 39 75 76.

JUMELAGE

Respecter la volonté du donateur

« Ayant subi un accident vasculaire cérébral, je tiens à vous aider dans ce domaine et aider les malades à se remettre le mieux possible. »

M. R. (Calvados)

“ Vous le savez certainement, la Fondation pour la Recherche Médicale est la seule Fondation à consacrer son soutien à toutes les maladies, des plus répandues aux plus rares, sans exception. Grâce à cette pluridisciplinarité, vous pouvez orienter votre don sur une pathologie précise, qui vous concerne particulièrement, parce qu'elle vous touche, vous, ou l'un de vos proches. Pour cela, il vous suffit d'accompagner l'envoi de

votre don d'un petit mot précisant la pathologie en question. Dans l'année qui suit ce don, le service scientifique de la Fondation se chargera de le jumeler avec un projet de recherche soutenu dans ce domaine. Nous vous communiquerons alors par courrier le nom du chercheur et la description du projet de recherche auquel votre don sera consacré. Pour faire un don, vous pouvez utiliser le bulletin en page 30.” ■



DR

ENVOYEZ VOS QUESTIONS

Vous souhaitez des informations sur le fonctionnement de la Fondation, sur la gestion des dons...
Ecrivez au
Service donateurs
Fondation pour la Recherche Médicale
54, rue de Varenne, 75335 Paris Cedex 07

On se dit tout...

“Mon fils est décédé à l’âge de 29 ans. [...] Nous, ses parents, continuons à aider la recherche et souhaitons de tout cœur ne jamais revoir cette cruelle maladie, la sclérose latérale amyotrophique.”

C. F. (Haute-Vienne)

“ Les recherches sur le cerveau ont du retard, me semble-t-il. Il faudrait développer des recherches sur les psychoses et les autres troubles mentaux. Je suis moi-même porteur d’une psychose maniaco-dépressive. Évidemment, ce sont des maladies très complexes. C’est pour cela que je donne mon humble participation financière.”

J.-P. D. (Sarthe)

Il est vrai que la psychiatrie reste encore un parent pauvre de la recherche. Aussi, notre Fondation soutient-elle de nombreux projets de recherche dans ce domaine. Entre 2001 et 2004, elle a, de plus, développé un programme d’incitation à la recherche intitulé « Action dynamique en psychiatrie » et doté de 500 000 euros.

La rédaction

“ J’ai été déçue par votre article sur la fibromyalgie dans le N° 102. Nous ne connaissons pas l’auteur de cet article, à moins que ce ne soit le P^r Chanson, endocrinologue. Mais l’endocrinologie n’est pas vraiment une spécialité médicale au fait de la connaissance de ces maladies. Rien n’est dit de nouveau : pas de cause connue, pas de traitement. Ces maladies existent-elles ? Difficile à entendre et à vivre pour les malades...”

N. C. (Landes)

Le professeur Chanson est effectivement endocrinologue. Rassurez-vous, il prend soin de consulter ses collègues d’autres spécialités lorsque cela est nécessaire et ses réponses sont toujours du plus grand sérieux. Mais vous avez raison, les connaissances sur cette maladie n’en sont encore qu’à leurs balbutiements. Les recherches sont en cours. Il faut continuer à les soutenir.

La rédaction

À VOS PLUMES

Coup de cœur ou coup de griffe, suggestions ou opinions à partager, écrivez à :

On se dit tout

Fondation pour la Recherche Médicale

54, rue de Varenne

75335 Paris Cedex 07, ou par mail à :

onseditou@frm.org

“Je suis frappé par l’excellente qualité de votre publication. Le vieux toubib que je suis y est peut-être plus sensible que d’autres. Il est incontestable qu’elle ravive l’espoir d’être utile en participant, si modestement que ce soit, aux actions de la Fondation pour la Recherche Médicale.”

J. R. (Nord)

“Je suis en location, je n’ai aucun bien ni appartement, mais pour ma sépulture, tout sera très simple : ni fleurs, ni plaques, mais des dons en faveur de la recherche médicale.”

A. G.
(Lot-et-Garonne)



*Il y a 3 ans ce microbe faisait ce qu'il voulait
aujourd'hui, il a 10 chercheurs sur le dos.*

Les microbes mettent notre santé en danger. Grâce à la recherche médicale, certains sont aujourd'hui mieux connus et maîtrisés. Les traitements mis au point par les chercheurs sont autant de victoires auxquelles la **Fondation Recherche Médicale** a contribué, en finançant 215 projets au cours des cinq dernières années. Mais la bataille continue. Nouvelles bactéries, nouvelles épidémies... les maladies naissent, s'adaptent, évoluent et menacent la vie de millions d'entre nous. Grâce à vos dons, la **Fondation Recherche Médicale** soutient un chercheur sur trois en France. Prévention, traitements, vaccins... pour aider les chercheurs à lutter contre toutes les maladies, la **Fondation Recherche Médicale** a plus que jamais besoin de vous.

Parce que, pour faire avancer la recherche, chaque don est utile.

Fondation Recherche Médicale - 54, rue de Varenne - 75007 Paris www.frm.org



Le don utile