



# RECHERCHE & SANTÉ

N°121

LA REVUE DE LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE

2,50 € • 1<sup>er</sup> TRIMESTRE 2010 • [www.frm.org](http://www.frm.org)

P.4

## LA RECHERCHE EN DIRECT

Une nouvelle stratégie  
pour barrer la route  
aux métastases



**BARBARA  
GARMY-SUSINI,**  
CHERCHEUSE  
AU SEIN DE L'INSTITUT  
DE MÉDECINE  
MOLECULAIRE DE  
RANGUEIL, À TOULOUSE.

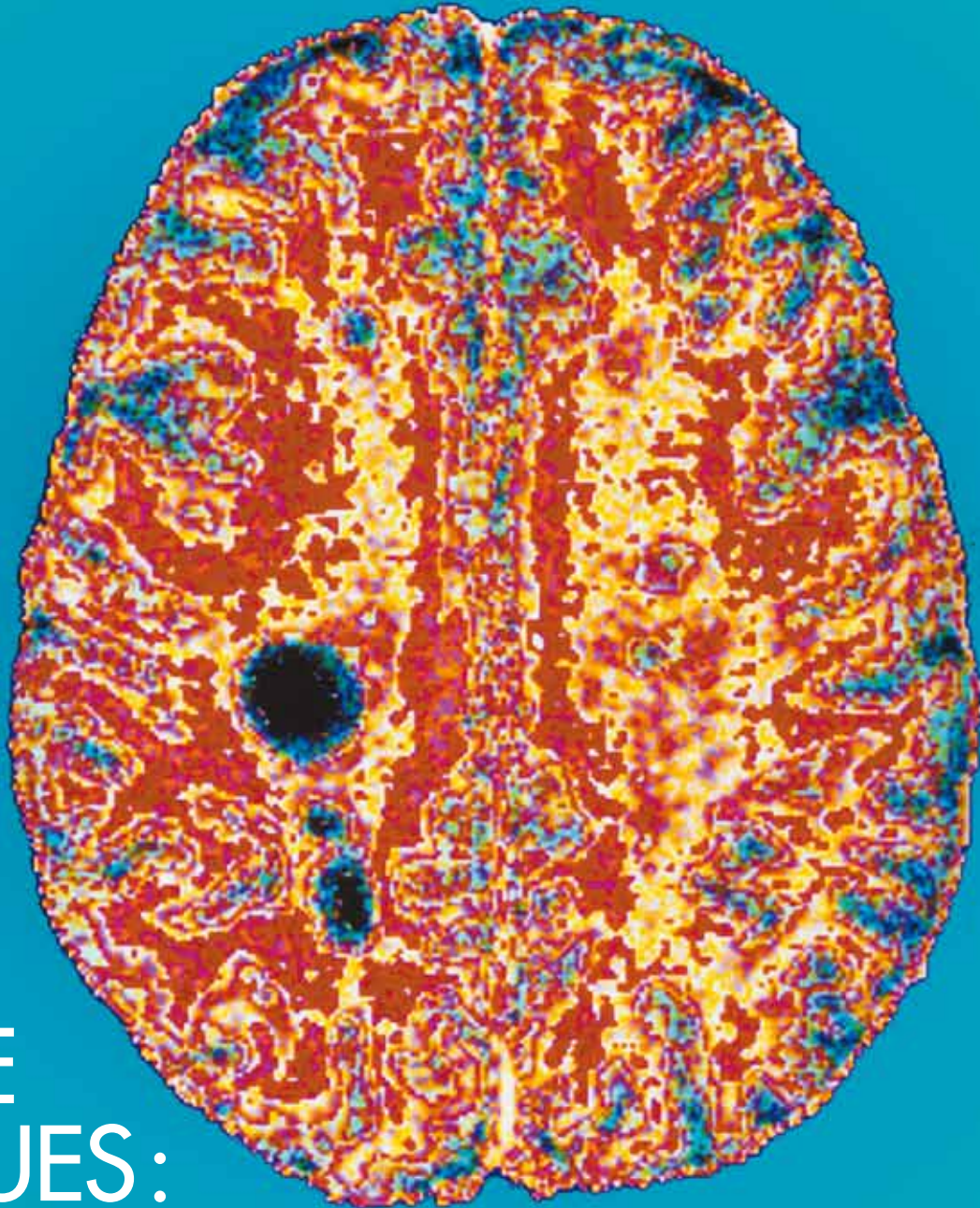
P.22

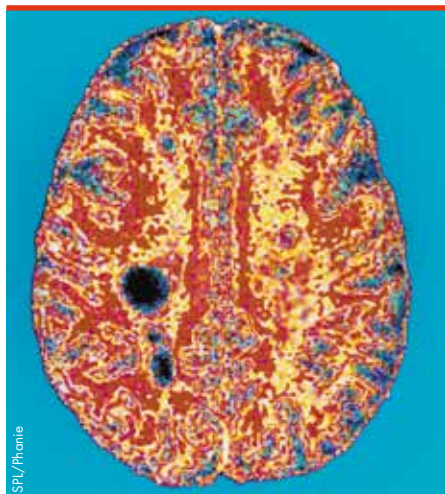
## ACTIONS FONDATION

La reprogrammation cellulaire  
stimulée par la Fondation

P.13 **DOSSIER**

# SCLÉROSE EN PLAQUES : LA RECHERCHE AVANCE, LA MALADIE RECULE !





**13**  
**DOSSIER**

## Sclérose en plaques : La recherche avance...

Mal connue du grand public, la sclérose en plaques fait peur. C'est une maladie complexe, qui peut rester « discrète » chez certains, et provoquer de lourds handicaps chez d'autres. Son origine et ses facteurs de risque restent encore bien mystérieux, mais les progrès de la recherche depuis une quinzaine d'années ont permis une petite révolution et la qualité de vie des malades s'est nettement améliorée grâce à de nouveaux traitements.



**4**

**LA RECHERCHE EN DIRECT**  
**Une nouvelle stratégie**  
pour barrer la route aux métastases

**6 Cancer**

Nos défenses nous mettent  
des bâtons dans les roues

**7 Maladies du sang**

Cellules souches :  
un destin sous contrôle

**8 Maladie d'Alzheimer**

Une protéine  
qui fait flancher la mémoire

**9 Dépression**

Une stratégie  
médicamenteuse innovante

**10**

**PARCOURS DE CHERCHEUR**  
**Pr Dominique LANGIN**  
Un « veto » contre l'obésité

**11 QUESTIONS DE SANTÉ**

**21 ENTRETIEN**

**Emmanuel Lagarde,**  
de l'équipe Prévention et prise  
en charge des traumatismes :  
« Nous avons réussi un pari  
qui était perdu d'avance  
pour beaucoup de gens. »

**22 ACTIONS FONDATION**

**22 Programme scientifique**  
La reprogrammation cellulaire  
stimulée par la Fondation

**23 Nutrinet**

Les Français très « nutrinautes »

**24 Événement**

Thierry Lhermitte au cœur des  
neurosciences

**28**

**ILS S'ENGAGENT**  
**Nicolas Pochez**  
6 500 km contre les leucémies

**25 La Parisienne**

Record de collecte battu contre  
le cancer du sein

**26 Espoirs de la recherche**

La Fondation encourage  
les jeunes chercheurs

**27 EN RÉGIONS**

Toulouse,  
Marseille,  
Lille

**29 LEGS ET DONATIONS**

**Donation temporaire  
d'usufruit**  
Une forme de générosité  
qui gagne à être connue

**30 ON SE DIT TOUT...**



**Directeur de la publication :**  
Denis Le Squer

**Comité de rédaction :**  
Frédérique Camize, Joëlle Finidori,  
Michèle Falque, Pr Claude Dreux,  
Isabelle Fleury, Valérie Riedinger,  
Marie Birolini.

**Ont participé à la rédaction :**  
Patricia Chairopoulos, Valérie  
Devillaine, Emille Gillet, Emmanuelle  
Manck, Florence Martinache.

**Ont participé au dossier :**  
Pr Catherine Lubetzki, Pr Michel  
Clanet, Pr Gilles Edan, Pr Bertrand  
Fontaine, Pr Thibault Moreau,  
Dr Caroline Papeix, Pr Patrick  
Vermesch, Dr Sandra Vukusic,  
Pr Bernard Zalc.

**Couverture :** SPL/Phanie  
**Conception et réalisation :**  
**CITIZEN PRESS**

48, rue Vivienne, 75002 Paris.  
www.citizen-press.fr

**Responsable d'édition :**  
Valérie Devillaine.

**Direction artistique  
et maquette :**  
Marie-Laure Noel.

**Secrétariat de rédaction :**  
Olivier Ngog, Anne Placier.

**Iconographie :**  
Valérie Devillaine.

**Chef de fabrication :**  
Sylvie Esquer.

**Impression :** Maudry.

**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 2010 • ISSN 0241-0338  
Dépôt légal n° 8117

Pour tout renseignement  
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

**Contribution de soutien  
pour 4 numéros : 10€**  
Chèque à l'ordre de  
la Fondation pour la  
Recherche Médicale  
**Site Internet :** www.frm.org

AGRÉÉE PAR

**COMITÉ DE LA CHARTE**  
don en confiance



## éditorial

### 2010 sous le signe de la confiance

Je tiens, avant tout, à remercier chaleureusement chacun de vous, donateurs, nouveaux ou de longue date, pour votre soutien... comme chaque année, mais particulièrement à l'issue de cette année 2009! Car je sais que la crise financière et économique a engendré de fortes inquiétudes pour nombre d'entre vous. Pourtant, vous n'avez pas oublié l'importance de la santé, vous n'avez pas laissé de côté les chercheurs, vous n'avez pas remis à plus tard votre soutien pour le progrès médical.



Vous savez que la Fondation pour la Recherche Médicale mérite votre confiance. Elle travaille en toute transparence, fait sans cesse la preuve de sa sincérité, de sa rigueur. En témoigne le fait que votre Fondation est agréée par le Comité de la charte du don en confiance : cet organisme qui contrôle soixante associations et fondations faisant appel à la générosité du public et en garantit l'honnêteté et la bonne gestion.

Toujours fidèle aux valeurs de nos fondateurs, comme le très respecté Pr Jean Bernard, elle poursuit sans relâche, depuis sa création il y a soixante-trois ans, un seul objectif : « accélérer » la recherche médicale française.

En 2010, grâce à votre soutien fidèle, nous espérons pouvoir développer de nouveaux programmes de recherche, comme la reprogrammation cellulaire (lire p. 22-23), et maintenir, voire renforcer, notre aide à tous les chercheurs qui œuvrent pour faire reculer la souffrance de tous les malades et de leurs proches. Car, rappelons-le : la Fondation pour la Recherche Médicale est le seul organisme privé à soutenir la recherche contre toutes les maladies, sans distinction. Car chaque malade doit être pris en compte!

Je souhaite à chacun d'entre vous une année 2010 qui vous apporte tous les bonheurs et toutes les réussites que vous pouvez souhaiter. Qu'elle vous maintienne, surtout, en bonne santé...

Pierre Joly, président du Conseil de surveillance  
de la Fondation pour la Recherche Médicale

Dans l'équipe du D<sup>r</sup> Anne-Catherine Prats (au centre), le D<sup>r</sup> Barbara Garmy-Susini se consacre à la recherche de nouveaux outils thérapeutiques capables de bloquer la formation de métastases, c'est-à-dire l'extension du cancer à des organes autres que le foyer initial.



**Vos dons en actions**  
FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

**110 400 €**

Les travaux de Barbara Garmy-Susini ont été financés par la Fondation à hauteur de 110 400 €

## INTERVIEW

**Barbara Garmy-Susini,**  
CHERCHEUSE AU SEIN DE L'INSTITUT DE MÉDECINE MOLÉCULAIRE DE RANGUEIL, À TOULOUSE.

« **NOTRE OBJECTIF EST D'ISOLER LES TUMEURS.** »



### Qu'a-t-on appris sur le rôle du système lymphatique dans les cancers?

Même si l'on savait déjà que les ganglions lymphatiques représentaient des lieux privilégiés de dissémination des cellules cancéreuses, on croyait jusqu'ici que le réseau lymphatique était assez passif face à cette dissémination. Or on sait maintenant qu'il est capable de préparer l'arrivée des métastases en créant des « niches » dans ses circuits. Selon moi, il est indispensable de découvrir quels sont les facteurs de croissance envoyés par la tumeur pour créer ces niches. On pourra ainsi inhiber leur formation.

### Bloquer la croissance des canaux lymphatiques n'est-il pas dangereux?

Les vaisseaux lymphatiques sont uniquement fabriqués au cours du développement de l'embryon humain, et non à l'âge adulte. De plus, les facteurs de croissance mis en jeu dans la constitution des nouveaux vaisseaux sont activés dans des conditions pathologiques telles que le cancer. Si un traitement peut empêcher leur formation, il n'ira donc pas à l'encontre d'un processus physiologique normal et ne présentera pas d'effet secondaire.

### Pouvez-vous expliquer vos travaux de recherche?

Grâce à des études *in vitro*, mais aussi à l'aide de modèles animaux de différents cancers, nous observons comment les facteurs de croissance qui agissent sur la lymphangiogenèse sont activés lorsque la tumeur manque d'oxygène. Nous analysons notamment les différents « signaux » émis pour construire les néovaisseaux lymphatiques et permettre la migration des cellules cancéreuses dans les ganglions. Ainsi, nous comprendrons mieux comment se forment les métastases par l'intermédiaire du réseau lymphatique.

### Peut-on espérer la mise au point d'un « inhibiteur de la lymphangiogenèse »?

Nous sommes encore au début de nos recherches, mais notre objectif est effectivement d'ajouter aux agents antiangiogéniques connus une nouvelle arme thérapeutique destinée à « isoler » les tumeurs. Une « bithérapie » associant ces inhibiteurs de la formation des vaisseaux sanguins déjà existants et des inhibiteurs de la formation des vaisseaux lymphatiques que nous cherchons à développer sera bien plus efficace pour empêcher les tumeurs à la fois de se développer et de se disséminer. Nous espérons que le pronostic des cancers s'en trouvera grandement amélioré.

## Cancer

# Une nouvelle stratégie pour barrer la route aux métastases

Pour lutter contre le cancer, Barbara Garmy-Susini, jeune chercheuse de l'Inserm à Toulouse, suit une piste de recherche originale et prometteuse : bloquer la formation des vaisseaux lymphatiques empruntés par les cellules cancéreuses pour gagner d'autres organes.

Grâce aux progrès de la médecine, la mortalité par cancer ne cesse de diminuer. Pourtant, seul un cancer sur deux est aujourd'hui guéri<sup>1</sup>. Plus il est détecté tôt, plus les chances de guérison sont importantes. Pourquoi? Principalement parce qu'il faut prendre en charge la maladie avant qu'elle n'ait provoqué des métastases, ces cancers secondaires qui se développent dans d'autres organes, à distance de la tumeur initiale, et qui com-

promettent fortement le pronostic vital. Lorsqu'une tumeur se développe, elle crée autour d'elle un environnement favorable à sa croissance. Dès qu'elle manque de nutriments et d'oxygène, elle provoque la sécrétion de substances appelées facteurs de croissance qui stimulent la fabrication de vaisseaux pathologiques à partir du système circulatoire général : des vaisseaux sanguins mais aussi des vaisseaux lymphatiques, un système circulatoire qui draine l'or-

ganisme et assure notamment la circulation des globules blancs. La tumeur peut ainsi s'alimenter en nutriments et en oxygène pour croître, les cellules cancéreuses pouvant aussi emprunter ce réseau pour quitter la tumeur et aller former des métastases dans d'autres parties du corps.

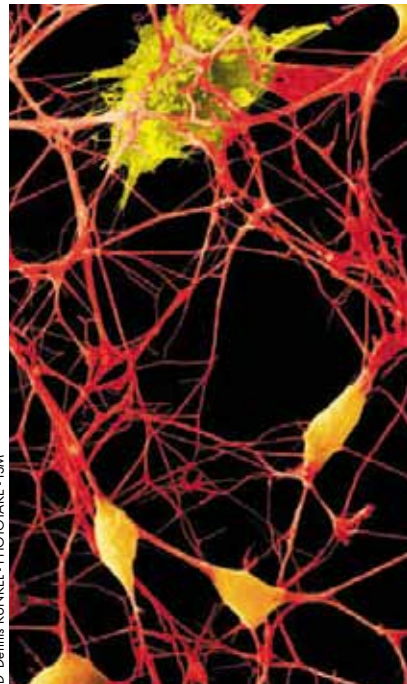
Des chercheurs se consacrent donc depuis plus de vingt ans à l'étude de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, appelée néoangiogenèse, et à la mise au point de molécules empêchant la sécrétion de facteurs de croissance par la tumeur. Des traitements inhibiteurs de cette néoangiogenèse existent déjà mais donnent des résultats insuffisants. Bénéficiant des récentes connaissances sur les cellules lymphatiques qui permettent de mieux les différencier des cellules

vasculaires, Barbara Garmy-Susini s'intéresse plus particulièrement à la formation de vaisseaux lymphatiques dans les tumeurs. En effet, les cellules cancéreuses utilisent préférentiellement ce système lymphatique pour se déplacer car les parois de ces vaisseaux présentent de petites brèches qui facilitent leur passage. Au sein de l'équipe Inserm « Régulation de la traduction et thérapie génique de pathologies vasculaires et tumorales » dirigée par Anne-Catherine Prats, la jeune chercheuse étudie plus précisément le rôle du manque d'oxygène, ou hypoxie, dans ce phénomène. Elle vise à déterminer comment ce manque entraîne la sécrétion de facteurs de croissance et quels sont les facteurs de croissance spécifiques en jeu. Son objectif est d'établir de nouvelles « cibles thérapeutiques » permettant de bloquer la formation des nouveaux vaisseaux (ou néovaisseaux) lymphatiques et ainsi l'échappement des cellules cancéreuses et le développement de métastases. Un nouveau pas vers l'augmentation des chances de survie aux maladies cancéreuses... ■

1. Chiffres Institut National de Veille Sanitaire (INVS).

## Neurologie

## Enfin une stratégie efficace pour réparer les neurones



En haut, en vert, un astrocyte, cellule qui crée une gaine cicatricielle autour d'un neurone endommagé, empêchant toute restauration de la communication nerveuse.

Lorsqu'un neurone est endommagé, les cellules qui l'entourent, les astrocytes, l'isolent dans une gaine cicatricielle pour préserver le bon fonctionnement des autres neurones environnants. Mais ce neurone est alors « condamné »... Une équipe montpelliéraine est pourtant parvenue à contrôler cette cicatrisation, ce qui a permis une réparation et une repousse du neurone lésé. Ces résultats obtenus en culture doivent être reproduits *in vivo* avant que l'on envisage une application thérapeutique pour les patients atteints de traumatismes de la moelle épinière.

Source: *PLoS One*, juillet 2009.

## Cancer

## Nos défenses nous mettent des bâtons dans les roues

Notre système immunitaire aurait, dans un premier temps, tendance à protéger les cellules tumorales. Cette découverte française amène les chercheurs à envisager de nouvelles stratégies de lutte anticancéreuse.

On a longtemps cru que les défenses de notre organisme étaient capables de reconnaître et d'éliminer les cellules cancéreuses dès leur apparition, et que c'était seulement dans un deuxième temps, quand les cellules tumorales échappaient à cette « immunosurveillance » que la tumeur se développait. Des chercheurs français viennent de renverser ce postulat: dans un premier temps, notre système immunitaire reconnaît bien les cellules tumorales mais au lieu de les détruire, il les protège! Comment cela a-t-il pu échapper jusqu'ici à la vigilance des chercheurs? En fait, les études sur les interactions entre cancer et immunité portent en général sur les stades avancés du cancer. L'équipe de David Klatzmann s'est intéressée aux cellules tumorales dans les tout premiers jours de leur apparition.

Sur des modèles animaux, ils ont observé que ces nouvelles cellules déclenchent immédiatement la réaction des lymphocytes T régulateurs, des cellules de notre immunité chargées de protéger notre organisme contre nos propres défenses.

Or, les premières cellules cancéreuses auraient encore trop de similitudes avec les cellules normales pour être considérées comme étrangères, donc à détruire. Contrôler ces lymphocytes T régulateurs constitue ainsi une piste prometteuse pour une nouvelle stratégie de traitement précoce contre le cancer, voire de vaccination préventive. Les travaux de recherche vont donc se poursuivre dans cette voie. ■

Source: *Journal of Clinical Investigation*, août 2009.

## Parkinson

## Enfin un frein à la maladie

Les médicaments antiparkinsoniens atténuent les symptômes de la maladie (raideur, tremblements...) sans parvenir à freiner sa progression. Jusqu'à présent! Car une étude clinique internationale, coordonnée par l'équipe toulousaine d'Olivier Rascol, montre qu'un médicament, la rasagiline, est capable de ralentir l'aggravation progressive du handicap lorsqu'il est prescrit tôt, en début de maladie. Les chercheurs vont maintenant s'atteler à mieux comprendre ce phénomène pour tirer le meilleur bénéfice pour les malades. Les 1200 patients participant à l'essai depuis 18 mois vont donc continuer à être suivis.

Source: *The New England Journal of Medicine*, septembre 2009.

Vos dons en actions

125 250 €

L'équipe de David Klatzmann reçoit des aides de la Fondation depuis 2004 : 125 250 € au total.

Vos dons en actions

430 800 €

L'équipe du Dr Sieweke a été labellisée en 2007. Elle reçoit des financements depuis 2004.

## Maladies du sang

## Cellules souches: un destin sous contrôle

Des chercheurs marseillais viennent de découvrir comment les cellules souches du sang donnent naissance à certaines cellules spécialisées. Un pas décisif vers la production des médicaments capables d'orienter ce destin.



Les leucémies sont les premiers cancers de l'enfant, avec entre 450 et 500 nouveaux cas par an en France. Les recherches en cours pourraient donner lieu à une alternative moins contraignante aux actuelles greffes de moelle osseuse.

Les cellules souches, capables de donner naissance à tous les types de cellules d'un tissu ou d'un organisme, font miroiter l'espoir de pouvoir remplacer toute cellule défaillante. Reste à savoir orienter une cellule souche pour qu'elle devienne le type de cellule désiré.

Et pour cela, il faut d'abord comprendre comment le destin de ces cellules est « naturellement » tracé. L'équipe du Dr Michael Sieweke, du Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, vient de faire un pas important dans le décryptage de ce phénomène. Elle s'est intéressée aux cellules souches du sang de souris et a observé comment celles-ci donnaient naissance à une lignée spécifique des globules blancs, à l'origine de certaines cellules sanguines matures comme les macrophages. Les chercheurs ont mis

en évidence les rôles conjoints de deux protéines: pour engager les cellules souches vers ce destin, il faut que l'une, la cytokine M-CSF, soit présente à l'extérieur des cellules et que l'autre, le facteur de transcription MafB, soit en faible quantité à l'intérieur.

### Des perspectives contre les leucémies

Cette découverte ouvre de nouvelles perspectives pour traiter certaines leucémies (cancers du sang), dans lesquelles des cellules souches anormales « se trompent de destin » et prolifèrent en échappant aux thérapies actuelles.

Cette étude pourrait également fournir des enseignements précieux quant au fonctionnement d'autres types de cellules souches, dans d'autres organes. ■

Source: *Cell*, juillet 2009.

## Diabète de type 1

## Le double espoir des cellules pancréatiques

Deux équipes françaises viennent d'annoncer de belles victoires dans la connaissance et le traitement du diabète de type 1.

Rappelons que ce diabète, qui touche un français sur 300, est dû à une perte de cellules de type bêta du pancréas, qui produisent l'insuline, hormone régulatrice du taux de glucose dans le sang. À l'université de Nice, Patrick Collombat (Inserm) est parvenu, en collaboration avec une équipe allemande, à régénérer continuellement certaines cellules pancréatiques et à les transformer en cellules bêta.

### Des cellules durablement transformées

Ces cellules modifiées ont permis de corriger le diabète chez l'animal. Les recherches doivent maintenant se poursuivre pour confirmer ce résultat chez l'homme. À l'autre bout de la France, à Lille, l'équipe dirigée par François Pattou confirme quant à elle l'efficacité d'une greffe de cellules pancréatiques chez l'homme: la plupart des patients ayant bénéficié d'une telle greffe il y a cinq ans parviennent à réguler leur glycémie sans injection d'insuline.

Toutefois, « cette approche thérapeutique reste réservée aux formes de diabète les plus graves », précise François Pattou. En effet, cette thérapie cellulaire n'est pas sans écueil: elle nécessite un traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet de greffe et une surveillance rapprochée pour prévenir toute complication comme certains cancers et infections. Autre écueil à une application à plus grande échelle: la faible disponibilité de pancréas humains issus de dons d'organe.

Source: *Cell and Diabetes Care*, août 2009.



### Maladie d'Alzheimer

## Une protéine qui fait flancher la mémoire



Lors d'une expérience portant sur les mécanismes de la maladie d'Alzheimer, une équipe de chercheurs français a fait une découverte inattendue : celle du rôle joué par une protéine déjà connue dans les pertes de mémoire liées à l'âge. Jean Mariani, le responsable de l'équipe, raconte.

### Votre équipe a fait une découverte concernant la préséniline 1 (PS1). De quoi s'agit-il ?

La PS1 est une protéine qui joue des rôles multiples. Elle est impliquée dans le développement de l'organisme, y compris au stade embryonnaire. Les animaux qui ne l'ont pas ne sont pas viables, elle est donc indispensable. Mais nous avons découvert que son accumulation anormale dans le cerveau a des effets nocifs, d'autant plus graves que l'âge est avancé.

### Pourquoi l'étudiez-vous dans le cadre de la maladie d'Alzheimer ?

Des chercheurs ont montré que des altérations, des mutations, de la PS1 sont impliquées dans les formes génétiques de la maladie d'Alzheimer, qui concernent moins de 1 % des malades. Notre but initial était donc d'étudier certaines de ces mutations humaines.

### Mais c'est un autre phénomène qui a retenu votre attention...

Oui. Lors des expériences, nous avons utilisé comme témoins des souris présentant la PS1 ordinaire, c'est-à-dire non mutée, en quantité normale mais aussi des souris qui la « surexprimaient ». En les comparant, il est apparu que cet excès de PS1 normale entraînait des

anomalies dans l'efficacité de la transmission des influx nerveux. Par ailleurs, nous avons observé que cet effet était aggravé par l'âge.

### Concrètement, qu'est-ce que cela montre ?

C'est intéressant, car indépendamment de notre travail, des études cliniques avaient montré que, dans les formes sporadiques (i.e. non génétiques) de la maladie d'Alzheimer ainsi que dans les pertes de mémoire du sujet âgé, on trouve une accumulation anormale de PS1. Nous avons prouvé que cette accumulation était bien liée à des troubles de la mémoire.



Plus de 850000 personnes en France sont concernées par la maladie d'Alzheimer et par d'autres troubles de la mémoire liés à l'âge.

Le rôle de la PS1 dans les problèmes de mémoire ne concerne donc plus uniquement la forme mutée mais aussi l'accumulation anormale de la forme habituelle.

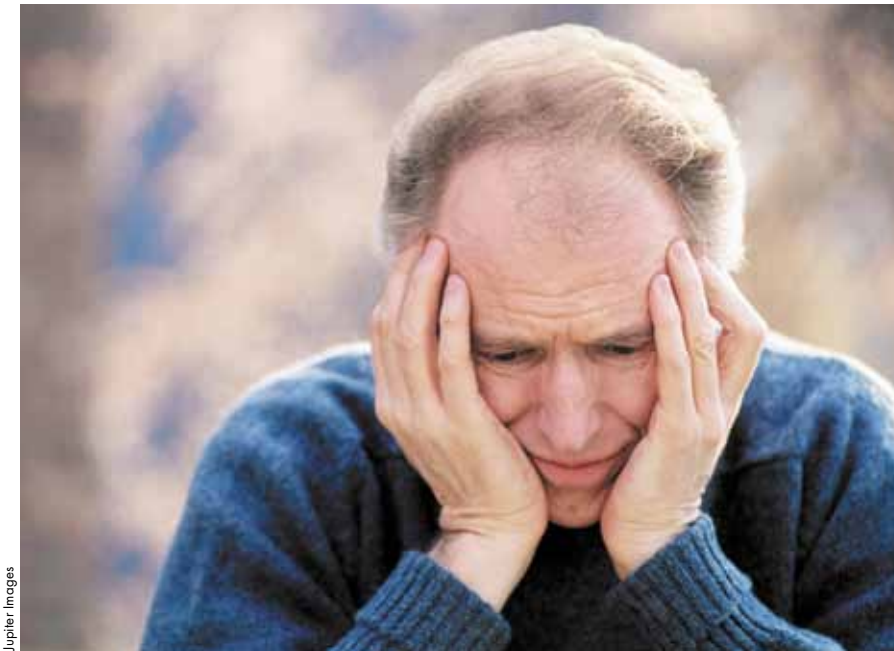
### Cette découverte ouvre-t-elle des perspectives de traitements pour les troubles de la mémoire ?

Le contrôle du taux de PS1 pourrait bien sûr donner lieu à des traitements. Mais ce n'est pas le cas actuellement. Les pistes vers lesquelles nous nous orientons ne sont pas encore thérapeutiques, il est trop tôt. Nous allons d'abord essayer de comprendre comment l'augmentation de PS1 se rattache aux effets et aux mécanismes de la maladie d'Alzheimer. Des études cliniques et expérimentales ont déjà montré que les anomalies de transmission de l'influx nerveux sont précoces et précèdent les deux manifestations caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (la mort neuronale et l'apparition de plaques séniles et de dégénérescence neurofibrillaire). ■

### Dépression

## Une stratégie médicamenteuse innovante

En explorant une voie originale, une équipe de Montpellier ouvre de nouvelles perspectives pour le traitement de l'état dépressif. Une méthode qui annonce peut-être une toute nouvelle génération d'antidépresseurs.



Trois millions de personnes en France souffrent de dépression. Si cette maladie se soigne, les antidépresseurs ne sont pas efficaces chez tous les patients. C'est pourquoi des chercheurs essaient de mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Selon une enquête de 2005, 18 % des Français ont présenté un épisode dépressif majeur au cours de leur vie\*. De nombreux médicaments antidépresseurs existent. D'ailleurs, les habitants de l'Hexagone ont la réputation d'en abuser. Mais c'est peut-être faute de trouver le « bon » médicament : « 30 % des dépressifs sont résistants à tout traitement. On a donc besoin de trouver de nouvelles stratégies », signale Philippe Marin, coresponsable de l'équipe « Sérotonine et Physiopathologie » de l'Institut de Génétique Fonctionnelle de Montpellier. C'est pourquoi son équipe travaille sur une alternative aux méthodes classiques. Le but reste le

même : augmenter le taux de sérotonine dans le cerveau, mais leur méthode pourrait être qualifiée de « plus élégante »...

### Un régulateur essentiel de l'humeur

La sérotonine est un messenger chimique du cerveau qui joue un rôle essentiel dans la régulation de l'humeur. Ainsi, la dépression se caractérise par un déficit de la transmission de sérotonine entre les neurones. Comblé ce manque s'avère donc un moyen de combattre la maladie. Comment ? En agissant sur les mécanismes qui régulent la quantité de sérotonine transmise. En effet, les

Vos dons en actions

567 100 €

Cette équipe est soutenue depuis 2005 par la Fondation.

neurones qui sécrètent la sérotonine sont aussi capables de la « recapter ». Ce processus est bloqué par la plupart des antidépresseurs prescrits actuellement, en particulier les « inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine » (ISRS), comme le Prozac®.

### Une thérapie plus subtile

Plutôt que d'adopter cette stratégie du tout ou rien, l'équipe du Dr Marin explore une voie plus subtile : « Nous cherchons à "réguler le régulateur" pour exercer une modulation plus fine du taux de sérotonine », explique le Dr Marin. Une telle méthode pourrait permettre de réduire les effets secondaires et les mécanismes compensateurs qui retardent l'effet du traitement. À ce jour, l'équipe a identifié deux molécules régulant la recapture de sérotonine : la NO-synthase neuronale et la calcineurine. Leur influence est en cours d'évaluation. Les interactions entre ces molécules et le transporteur impliqué dans la recapture de la sérotonine pourraient bien constituer de nouvelles cibles pour de futurs antidépresseurs. Il reste à vérifier s'il est possible d'agir sur ces mécanismes sans en perturber d'autres. La prudence s'impose, mais la méthode est prometteuse. Soucieuse d'encourager les pionniers, la Fondation pour la Recherche Médicale soutient les travaux de cette équipe depuis 2005. « Cette aide a été un moteur, souligne le Dr Marin. Elle nous a permis de développer ce sujet original. Les appels d'offres ouverts de la Fondation laissent une large place à l'innovation. » ■

\* Source : Inpes.

De formation vétérinaire, Dominique Langin mène aujourd'hui des recherches sur l'obésité humaine. Une transition étonnante mais qui a ses avantages. Examen d'un parcours atypique...

#### LES DATES CLÉS DE SA CARRIÈRE

- 1988 : obtient son doctorat vétérinaire
- 1990 : obtient son doctorat de sciences
- 1993 : achève un postdoctorat en Suède qui renforce son intérêt pour la recherche sur l'homme
- 2000 : accède au titre de directeur de recherches Inserm
- 2003 : devient directeur de l'unité Inserm de recherche sur les obésités
- 2006 : devient professeur de nutrition et biochimie médicale

Dominique Langin est professeur de nutrition et biochimie médicale. Son thème de prédilection: l'obésité. Une activité qui tranche avec ses aspirations initiales. Fils de paysan, fort en sciences, il se destinait assez naturellement à une carrière de vétérinaire de campagne. Une voie qu'il a suivie assidûment... mais dont il s'est écarté en se découvrant de nouveaux centres d'intérêt. « Dès la fin de mes études, j'ai étudié les problèmes de nutrition, d'abord la nutrition animale puis il y a eu une transition assez logique vers l'homme. L'obésité est un fil rouge dans mes recherches », explique-t-il. À pré-



**PR DOMINIQUE LANGIN,**  
CHERCHEUR, PROFESSEUR DE NUTRITION ET BIOCHIMIE MÉDICALE

## Un « véto » contre l'obésité

sent tous ses travaux concernent la recherche sur l'homme. Un domaine dans lequel il a su tirer bénéfice de sa formation vétérinaire.

Sa connaissance de la physiologie animale lui permet d'évaluer la pertinence de modèles animaux: « c'est extrêmement intéressant pour juger de ce qui peut être ou non transposé à l'homme », souligne-t-il. Mise en pratique, cette compétence a permis à son équipe de faire grandement avancer la compréhension des mécanismes de mobilisation des graisses dans le tissu adipeux humain. « Certains de ces mécanismes existent chez l'homme mais pas forcément

chez les animaux. Nous avons ainsi pu montrer que certaines recherches menées sur des modèles animaux n'étaient pas vraiment pertinentes pour l'humain. »

Aujourd'hui, l'un des buts de ses recherches est la compréhension des mécanismes qui conduisent aux complications de l'obésité: diabète, maladies cardiovasculaires... Pour cela, son équipe et lui s'intéressent tout particulièrement au métabolisme et à l'inflammation du tissu adipeux dans l'obésité, une piste prometteuse. À terme, de nouvelles cibles pourraient être identifiées pour de futurs médicaments. ■

Vos dons en actions

363 600 €

Le laboratoire de Dominique Langin est financé par la Fondation depuis 2004 : 363 600 € au total pour ses travaux sur l'obésité.

Fréck Brudieux

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

#### Sarcome musculaire

« Notre fils est atteint d'un sarcome musculaire. Pouvez-vous nous en dire plus sur cette maladie? » J. D. (Nord)

Un sarcome est une tumeur cancéreuse touchant les tissus de soutien de l'organisme (tissu conjonctif) ou leurs dérivés tels que les os et les muscles. Il existe deux types de sarcome musculaire correspondant aux deux classes de muscles de notre corps: les muscles lisses, dont la contraction est indépendante de la volonté (comme les muscles des intestins), et les muscles striés, comprenant les autres muscles ainsi que le muscle cardiaque. Le premier, appelé « léiomyosarcome », est très rare chez l'enfant. Le second, le rhabdomyosarcome, est en revanche la tumeur maligne la plus fréquente chez les enfants de moins de 5 ans et les adolescents. Un tel sarcome peut survenir dans n'importe quelle partie du corps, y compris dans les zones où l'on ne s'attend pas à trouver de muscle strié. Ses sites de prédilection sont la tête et le cou (40 % des cas), l'appareil génito-urinaire (20 %), les membres (20 %) et le tronc (10 %). Dans plus de 90 % des cas, les récurrences sont localisées aux alentours de la tumeur initiale. D'autre part, seuls 15 % des malades présentent des métastases (extension à une zone éloignée de la tumeur initiale) lors du diagnostic. En leur absence, les chances de survie



Le rhabdomyosarcome, ou sarcome des muscles striés, est le cancer le plus fréquent chez les enfants de moins de 5 ans et les adolescents. Heureusement, il peut être guéri dans 60 à 80 % des cas.

sont importantes (de 60 à 80 %). Lorsque la maladie est identifiée, le premier traitement demeure la chirurgie si la tumeur peut être enlevée complètement et sans conséquence importante. Sinon, une chimiothérapie est entreprise afin de diminuer la taille de la tumeur avant de la retirer chirurgicalement, et une radiothérapie peut venir compléter

ce traitement. Les origines de ce sarcome sont encore inconnues même si une prédisposition génétique est invoquée pour en expliquer certaines formes.

**Avec la collaboration du Dr Odile Oberlin, oncologue pédiatre à l'Institut de cancérologie Gustave-Roussy, à Villejuif.**

**Algodystrophie****« Qu'est-ce que l'algodystrophie ? »****C. R. (Haute-Marne)**

**L'algodystrophie est une affection qui touche les bras ou les jambes, et plus rarement la hanche.** Elle apparaît le plus souvent à la suite d'un traumatisme (fracture, entorse, luxation, intervention chirurgicale...)

mais peut également se manifester après un accident vasculaire cérébral (AVC), un infarctus ou la prise de certains barbituriques. Lorsqu'elle atteint la main ou le pied, la maladie se déroule en deux phases principales. La première, qualifiée de phase « chaude », se caractérise par l'apparition progressive d'une douleur et d'une perte de mobilité

du membre. Celui-ci devient chaud, rouge, moite et gonfle fortement (œdème). Cette première phase dure de quelques semaines à quelques mois. Lors de la seconde phase, dite « froide », l'œdème régresse, le membre devient froid, parfois légèrement bleu, la peau s'amincit et devient lisse. La mobilité reste très réduite et douloureuse. En raison de la méconnaissance actuelle des mécanismes de la maladie, il n'existe pas de remède universellement reconnu. Seuls les traitements physiques comme la kinésithérapie douce, l'hydrothérapie ou la balnéothérapie ont fait la preuve de

leur efficacité. Ils peuvent aussi être associés à d'autres traitements: prise de corticoïdes, bloc à la guanéthidine (injections intraveineuses d'une substance agissant sur le système nerveux)... La guérison est en tout cas malheureusement longue et pénible. Les personnes atteintes peuvent trouver du soutien et des informations auprès de l'Association française des malades atteints du syndrome d'algodystrophie (AFMASA: <http://afmasa.com/>).

**Avec la collaboration du Pr Marc Revol, chirurgien plastique à l'hôpital Saint-Louis de Paris.**

**Tétralogie de Fallot****« Existe-t-il des alternatives à l'opération à cœur ouvert pour traiter la tétralogie de Fallot ? »****E. G. (sur frm.org)**

**La tétralogie de Fallot est une malformation cardiaque congénitale : elle apparaît au cours du développement du cœur chez le fœtus.**

Elle concerne 1 naissance sur 5 000, soit environ 200 par an en France. Comme l'indique son nom, elle se caractérise par quatre éléments: une communication anormale entre deux compartiments (ventricule droit et ventricule gauche) du cœur, un rétrécissement de l'artère pulmonaire, un mauvais positionnement de l'aorte qui est attiré du côté droit du cœur et une hypertrophie du ventricule droit. À cause de ces malformations, le sang qui passe dans l'aorte, normalement riche en oxygène,

s'en trouve appauvri. Ce phénomène donne lieu à une coloration bleue (cyanose) du malade au bout d'un certain temps, d'où la dénomination de « maladie bleue » dont la tétralogie de Fallot est une forme. De nos jours, cette affection peut être diagnostiquée avant la naissance, par échographie, ou après la naissance, lors de la détection d'un souffle cardiaque. L'intervention la plus courante aujourd'hui est une opération à cœur ouvert consistant à réparer totalement les défauts. Malgré sa lourdeur, les risques sont très limités et par la suite l'espérance de vie moyenne est quasiment identique à celle de la population générale. Cependant, les malades

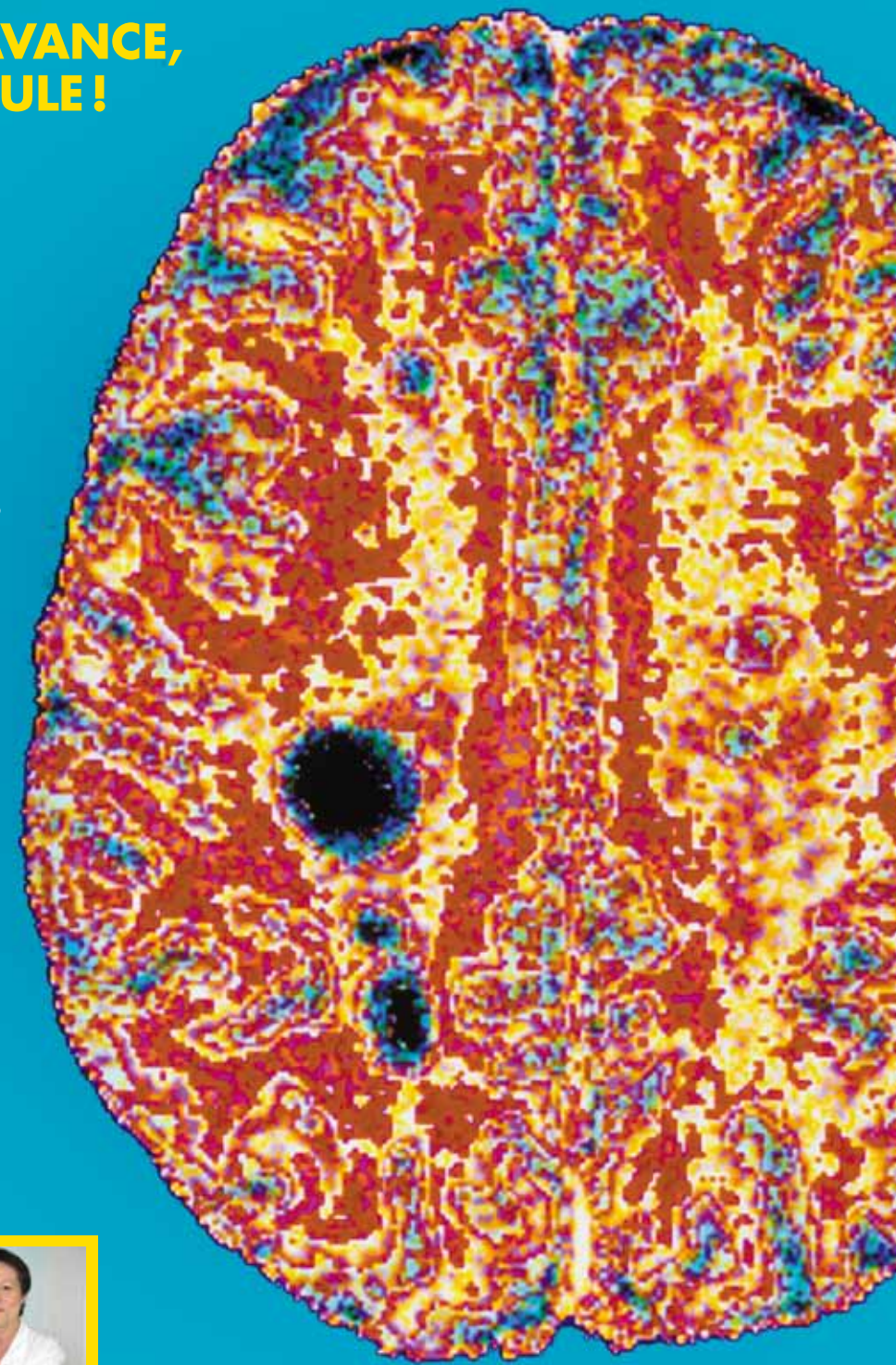
doivent être suivis toute leur vie car des complications peuvent survenir avec le temps. Le problème principal est celui de la fuite de la valve pulmonaire. À l'âge adulte, il est alors nécessaire d'intervenir à nouveau pour changer cette valve. Ceci est également pratiqué à cœur ouvert. Néanmoins, des chercheurs s'attellent à trouver d'autres voies. C'est le cas du Dr Younès Boudjemline qui a mis au point une technique permettant de remplacer une valve cardiaque en passant par le pli de l'aîne (lire *Recherche & Santé* n° 117, p. 10).

**Avec la collaboration du Dr Younès Boudjemline, pédiatre et chercheur en cardiologie à l'hôpital Necker.**

# SCLÉROSE EN PLAQUES :

## LA RECHERCHE AVANCE, LA MALADIE RECULE !

Mal connue du grand public, la sclérose en plaques fait peur. C'est une maladie complexe, qui peut rester « discrète » chez certains patients et provoquer de lourds handicaps chez d'autres. Son origine et ses facteurs de risque restent encore bien mystérieux, mais les progrès de la recherche depuis une quinzaine d'années ont permis une petite révolution et la qualité de vie des malades s'est nettement améliorée grâce à de nouveaux traitements.



**Dossier parrainé par**  
**Pr Catherine Lubetzki,**

professeur de neurologie à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) et directrice de recherche Inserm (U975).



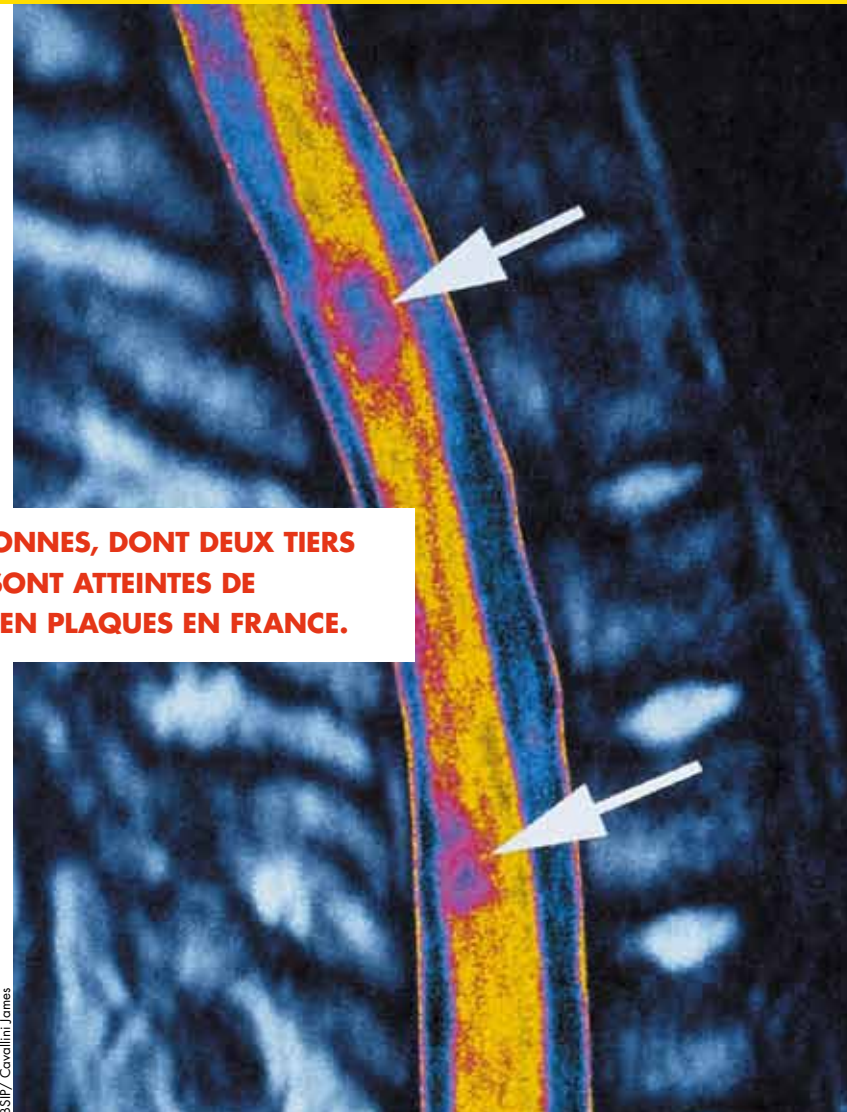
**S**clérose, parce qu'elle entraîne un durcissement des fibres nerveuses du cerveau et de la moelle épinière. En plaques, parce qu'elle se manifeste dans différents endroits du système nerveux central. La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurodégénérative, due à un phénomène auto-immun: le système immunitaire du malade lui-même attaque les neurones après avoir traversé la *barrière hématoencéphalique*. Les défenses immunitaires du patient provoquent alors une démyélinisation, c'est-à-dire qu'elles détruisent la myéline, une protéine qui forme une gaine autour des neurones et qui, à l'instar d'une gaine de plastique autour d'un fil électrique, les isole et permet une bonne conduction du message nerveux (cf. infographie ci-dessous). Concrètement, la SEP est une maladie chronique dont l'évolution et les symptômes sont imprévisibles et extrêmement variables d'un individu à l'autre. Ce qui ne facilite ni le travail des médecins ni celui des chercheurs.

**80 000 PERSONNES, DONT DEUX TIERS DE FEMMES, SONT ATTEINTES DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES EN FRANCE.**

**Beaucoup de suspects, aucune certitude**

« En France, environ 80 000 personnes sont atteintes de SEP, dont deux tiers de femmes, comme pour la plupart des maladies auto-immunes. Dans 80 % des cas, les premiers symptômes se manifestent entre 20 et 40 ans », explique le Dr Sandra Vukusic, neurologue au CHU de Lyon.

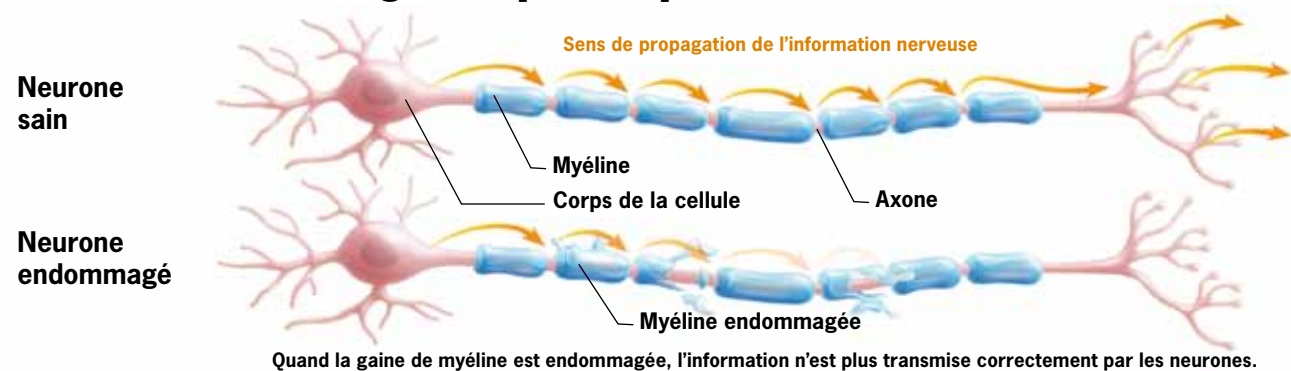
**Barrière hématoencéphalique: frontière anatomique entre les vaisseaux sanguins et le système nerveux central (cerveau et moelle épinière) qui contrôle le passage de certaines substances entre les deux.**



La SEP peut atteindre le cerveau ou, comme ici, la moelle épinière. Les flèches pointent les plaques visibles sur la moelle épinière.

BSIP/ Cavallini James

**Quand le message ne passe plus**



Sylvie Dessert

**Point de vue**



**Dr Caroline Papeix,**  
PÔLE DES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX, HÔPITAL DE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE, PARIS

**Depuis quand une éducation thérapeutique des patients est-elle mise en place pour la SEP?**

Dans notre service, elle a débuté en 2004. Il s'agit d'un programme pilote sur l'information et l'éducation des personnes tout juste diagnostiquées et auxquelles un traitement est proposé. Nous organisons des séminaires en groupes sur deux jours consécutifs: les nombreux intervenants – neurologue, infirmière, psychologue, assistante sociale... – renseignent sur la maladie et le panorama thérapeutique actuel, abordent l'aspect pratique de l'administration des médicaments. De leur côté, les patients font part de leurs impressions, échangent et posent des questions. Au bout d'un mois, une nouvelle journée permet de faire le point et, pour chaque patient, de prendre position à l'égard du traitement: certains choisissent de le commencer

tout de suite, d'autres de le retarder. Plus le patient sera acteur de ses soins, meilleure sera son adhésion au traitement. C'est bien là le cœur de l'éducation thérapeutique. À chaque médecin de choisir son protocole, dans le cadre d'une structure hospitalière ou en ambulatoire, en groupe ou individuel, pour des personnes nouvellement diagnostiquées ou au cours de l'évolution de la maladie...

**N'est-ce pas au détriment de la relation patient-médecin?**

Certes, l'éducation thérapeutique enlève au praticien son « emprise »... mais, de fait, elle renforce les liens plutôt qu'elle les dénoue. En informant sur la maladie et sur l'éventail thérapeutique, il est donné au patient la possibilité de participer à la décision thérapeutique. Le médecin reste celui qui pose l'indication et prescrit le traitement. Cependant la décision n'est plus unilatérale mais coordonnée et consentie.

**Existe-t-il un risque de confusion avec l'information délivrée par les laboratoires pharmaceutiques?**

Non, absolument pas. Et la plupart des patients savent distinguer ces deux modes d'informations. L'éducation thérapeutique est académique et totalement indépendante, guidée par le seul intérêt des patients. Grâce à cette démarche, les patients considèrent le service qui les soigne comme la source privilégiée de l'information. Au fil des consultations, ils rapportent aux médecins ce qu'ils ont entendu ou lu pour avoir leur validation.

●● cas, les premiers symptômes se manifestent entre 20 et 40 ans », explique le Dr Sandra Vukusic, neurologue au CHU de Lyon.

Géographiquement, on constate que les malades sont plus nombreux dans les pays scandinaves qu'autour du bassin méditerranéen. « Ces différences du nord au sud se retrouvent aussi à l'échelle de la France. De sorte qu'on soupçonne fortement un lien entre niveau d'ensoleillement et risque de SEP sans parvenir à l'expliquer », poursuit le Dr Vukusic. D'autres facteurs de risque sont montrés du doigt: tabac, infections bactériennes ou virales. L'implication du virus d'Epstein Barr dans la survenue d'une SEP a longtemps défrayé la chronique. Mais pour l'instant, rien n'est très probant à ce sujet.

D'autre part, il existe une susceptibilité génétique à la SEP. « Chez les vrais jumeaux, lorsque l'un est atteint de SEP, l'autre a un risque de 30 % de l'être un jour aussi », précise le Dr Vukusic, alors que le risque n'est que de 2 à 3 % chez les faux jumeaux (qui ne partagent pas exactement le même patrimoine génétique). Et dans 5 à 10 % des cas, plusieurs membres d'une même famille sont atteints: ce sont



Jupiter Images

On sait peu de chose des causes de la sclérose en plaques, mais l'existence de prédispositions génétiques est avérée. Chez les jumeaux, quand l'un est atteint, l'autre a un risque de 30 % de l'être également.

des formes dites familiales (voir encadré p. 18). « Qu'il soit environnemental, génétique ou viral, aujourd'hui aucun facteur ne permet d'expliquer à lui seul la survenue d'une SEP », indique le Dr Vukusic. Les chercheurs ont encore beaucoup de travail! ●●



## PRISE EN CHARGE

## Bien entourer les patients

Clé de voûte du suivi médical de la SEP, le neurologue travaille désormais de pair avec d'autres spécialistes – neuropsychologue, ophtalmologiste, médecin rééducateur, urologue, sexologue... Objectif: assurer une prise en charge pluridisciplinaire. « Cette prise en charge est très importante pour répondre aux besoins de chaque patient et pour optimiser leur qualité de vie », explique le Pr Thibault Moreau, chef du service de Neurologie et de la Clinique bourguignonne de la SEP au CHU de Dijon. Ainsi il ne faut pas négliger l'importance d'une rééducation fonctionnelle auprès d'un kinésithérapeute, face à des troubles sphinctériens par exemple. De même, le neuropsychologue peut intervenir devant des troubles cognitifs – reconnus depuis peu dans la SEP – en proposant des séances bihebdomadaires de stimulation cognitive. À lui également de sensibiliser l'entourage professionnel et familial aux difficultés mnésiques ou de concentration du patient.

Autre axe de suivi: les besoins d'ordre social (prêts bancaires, soutien professionnel...) auxquels sont régulièrement confrontés ces malades souvent jeunes et actifs. « Lors du bilan annuel, on s'aperçoit qu'une telle prise en charge améliore l'état d'esprit des patients et de leur famille: craignant moins de parler de leur SEP, ils la gèrent mieux au quotidien, aussi bien sur un plan socioprofessionnel que médical. »

Encore faut-il pouvoir instaurer ce système sur l'ensemble du territoire et ce, en dépit des disparités du tissu médical. C'est là tout l'enjeu des réseaux régionaux, créés pour favoriser la coordination et l'implication des acteurs médicaux au plus proche du domicile du patient (lire fiche pratique p. 20).

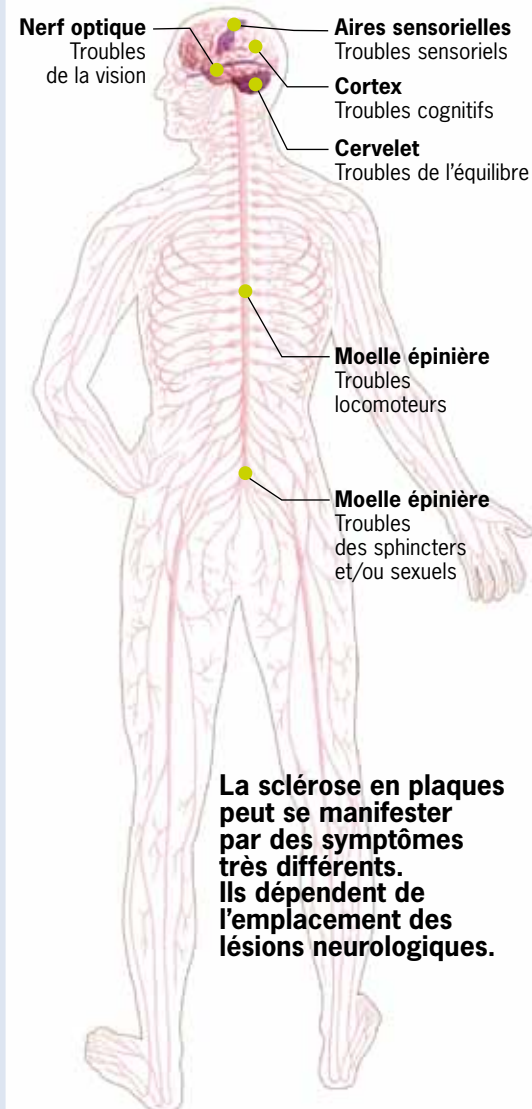
•••

## À chaque SEP son rythme

Normalement, les cellules de notre système immunitaire sont quasi absentes du système nerveux central. Mais chez les personnes atteintes d'une SEP, « on observe une activation anormale de certains globules blancs, les **lymphocytes T**, qui traversent alors la barrière hématoencéphalique, s'attaquent aux neurones et provoquent leur démyélinisation. Les neurones transmettent alors moins bien, voire plus du tout, l'information nerveuse. On constate aussi une production anormale d'anticorps par les **lymphocytes B**: ils sont particulièrement toxiques pour la myéline mais aussi pour les neurones eux-mêmes », décrit le Pr Patrick Vermersch, neurologue à l'hô-

**Lymphocytes T:** cellules du système immunitaire chargées de reconnaître les cellules étrangères (bactéries, virus...) et de les détruire.  
**Lymphocytes B:** cellules du système immunitaire chargées de la production d'anticorps.

## Une maladie, différents symptômes



pital Salengro de Lille. On distingue les formes rémittentes de la maladie, qui se manifestent par poussées, et les formes progressives, qui évoluent de façon linéaire. Ces dernières, plus rares, représentent 10 à 15 % des cas et débutent vers 40 ans. Dans les formes rémittentes, les poussées sont liées à des crises inflammatoires. Puis suivent des mécanismes de réparation permettant en partie de restaurer la myéline et donc la conduction de l'influx nerveux. Cette remyélinisation conduit parfois à une régression partielle des

••• symptômes. Dans d'autres cas, elle est insuffisante et des troubles irréversibles s'installent. « Le rythme des poussées peut aller d'une tous les cinq ans à deux ou trois par an, c'est très variable d'un patient à l'autre ou même chez un seul malade », explique le Dr Caroline Papeix, neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. « Certaines formes rémittentes évoluent secondairement de manière progressive, la proportion étant de 2 à 2,5 % par an environ », précise le Dr Vukusic.

## Avec ou sans handicap

Les symptômes de la SEP sont très variés et dépendent des zones où a lieu la démyélinisation: problèmes de vue (vision double, perte d'acuité visuelle...), troubles de l'équilibre, déficits moteurs (faiblesse musculaire), sensations perturbées (fourmillements, engourdissements...), troubles urinaires et/ou sexuels (cf. infographie). « L'ordre d'apparition de ces symptômes, leur éventuelle association ou succession sont extrêmement variables d'un patient à l'autre », insiste le Dr Papeix. Dans les deux tiers des cas, le premier symptôme (en général un trouble moteur ou visuel) apparaît seul et disparaît spontanément après la poussée inflammatoire, il est donc souvent négligé par le patient. À ces symptômes peuvent s'ajouter une fatigue générale, des **troubles cognitifs** voire des épisodes dépressifs. Si entre chaque poussée, les symptômes peuvent disparaître, des handicaps s'accroissent au fur et à mesure des années. Grossièrement, « on estime qu'à long terme, sans traitement spécifique, un tiers des patients ne souffre

**Troubles cognitifs:** troubles de la mémoire et de la concentration dus à des lésions du cortex, la couche externe du cerveau.



À long terme, un tiers des patients est contraint d'utiliser un fauteuil roulant.

pas de séquelles invalidantes et poursuit une vie active, un autre tiers conserve des séquelles mais peut encore marcher, le dernier tiers doit quant à lui avoir recours à un fauteuil roulant, en moyenne après vingt à vingt-cinq ans », résume Sandra Vukusic.

Le diagnostic d'une SEP repose avant tout sur un examen et un interrogatoire clinique très poussés. L'IRM est la technique d'imagerie médicale la plus sensible, donc très souvent prescrite. Elle permet de visualiser les lésions du système nerveux central – les plaques – mais celles-ci ne sont pas toujours spécifiques de la SEP ni proportionnelles aux symptômes.

## ESSAIS CLINIQUES

## Des dizaines de médicaments sur les rails

Actuellement, près de 40 molécules – dont plusieurs administrées par voie orale – sont à l'essai. Leur cible: les formes rémittentes (évoluant par poussées) de la SEP. Les deux études les plus prometteuses concernent un anticorps (Campath) en injection sous-cutanée, dirigé contre les lymphocytes responsables de l'inflammation, et une molécule originale (FTY 720) inhibant la circulation

sanguine des lymphocytes T et administrée par voie orale. Dans le premier cas, l'essai mené sur 334 patients montrerait un risque de voir apparaître un handicap supplémentaire au bout des trois ans diminué de 71 %. « C'est une nouvelle étape dans la maladie », estime le Pr Gilles Edan (CHU de Rennes), lui-même promoteur d'un essai en cours du même type. Tout l'enjeu sera de

traiter au plus tôt des malades jeunes. Neuroprotecteurs, immunosuppresseurs et immunomodulateurs sont également à l'essai et comparés au traitement de référence, l'interféron bêta. « Au total, environ cinq nouvelles molécules devraient être disponibles d'ici à 2014 », souligne le Pr Edan. D'autre part, une étude européenne est en cours pour vérifier l'utilité de la greffe de moelle.

## CAUSES

## Les facteurs génétiques

Comme dans de nombreuses maladies, les facteurs de risque de la sclérose en plaques sont à la fois environnementaux et génétiques. Concernant ces derniers, avoir un parent atteint de la SEP augmente le risque de développer soi-même la maladie, et plus le lien de parenté entre deux individus est fort, plus le risque qu'ils soient tous les deux atteints augmente. Certains gènes auraient une influence sur la sévérité de la maladie et, probablement, sur la réaction au traitement mais aucun n'est encore identifié. « En 1972, on a découvert le rôle du système immunitaire HLA dans la susceptibilité à la maladie. Ce système définit la "carte d'identité" tissulaire de chaque individu. Puis il y a eu un grand "trou", le temps que l'on cartographie le génome humain. Depuis 2007, les choses s'accélérent », explique le Pr Bertrand Fontaine, coordonnateur d'un réseau national d'étude de la génétique de la sclérose

en plaques, à la Faculté de Médecine parisienne de la Pitié-Salpêtrière. En effet, dans les années 1970, un groupe de gènes HLA (DR2-HLA DQW1) a été retrouvé plus fréquemment chez les malades que chez les personnes saines, dans la population européenne. Deux nouveaux gènes de susceptibilité n'ont été identifiés que récemment : ils sont à l'origine des récepteurs des interleukines 2 et 7, molécules phares du système immunitaire.

Au total, plusieurs dizaines de gènes seraient impliqués dans la SEP. Créé à la fin de 2007, un consortium américano-européen cartographie actuellement les génomes de 10 000 patients atteints de SEP. On saura alors si les gènes de susceptibilité sont tous liés au système immunitaire ou si certains d'entre eux sont impliqués dans la neurodégénérescence observée dans la SEP. Réponse attendue au cours de l'année 2010.



Grâce à la cartographie du génome humain, les chercheurs peuvent approfondir leurs travaux sur les facteurs génétiques favorisant la maladie ou influençant sa sévérité.

...

## Contrôler le système immunitaire

Avant 1995, le traitement de référence de la SEP se limitait aux corticoïdes, des anti-inflammatoires qui réduisent la durée des poussées. Depuis, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi, bien qu'il ne suffise pas à guérir la maladie. « On utilise des traitements de fond pour diminuer la fréquence des poussées et ralentir la progression du handicap. Il s'agit d'immunomodulateurs qui limitent l'intensité du phénomène inflammatoire – c'est le cas des interférons et de l'acétate de glatiramer – et d'immunosuppresseurs qui agissent directement sur les cellules immunitaires, réservés pour l'instant aux formes graves ou très évoluées. Depuis 2007, il existe des traitements dont l'action est ciblée. C'est le cas du natalizumab, qui bloque le passage des lymphocytes activés à travers la barrière hématoencéphalique », décrit le Pr David Brassat, neurologue à l'hôpital Purpan de Toulouse. Par ailleurs, il existe de nombreux traitements qui réduisent la gêne quotidienne liée aux différents symptômes. Une prise en charge pluridisciplinaire (lire encadré p. 16) permet aussi d'améliorer la qualité de vie des patients.

Si ces nouveaux médicaments ont permis de révolutionner la prise en charge de la SEP, certains ont des effets secondaires importants : c'est le cas du natalizumab qui, s'il permet de réduire considérablement le rythme des poussées et la progression du handicap, augmente aussi le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une maladie du système nerveux centrale qui peut être fatale. Même si pour le moment, sur plus de 30 000 patients traités plus de douze mois avec le natalizumab, seuls 13 cas de LEMP ont été décrits à travers le monde, ce risque est pris très au sérieux par les médecins. Avant de choisir de prescrire ou prolonger un traitement, « pour chaque patient nous évaluons donc finement la balance bénéfices/risques », explique le Pr Brassat.

Actuellement près de 40 molécules sont en essai clinique (lire encadré p. 17), et « une douzaine est attendue sur le marché d'ici quatre ans, il s'agit surtout de formes orales qui vont simplifier la vie des patients, car pour l'instant tous les traitements s'administrent par injection. » De quoi redonner espoir aux malades! ■

## Recherche

## Favoriser la remyélinisation et protéger les axones

Chez un certain nombre de patients, on observe une réparation partielle et spontanée de la myéline. Cette remyélinisation suscite nombre de travaux de recherche. L'attention des chercheurs se porte sur les oligodendrocytes, ces cellules qui assurent la formation de la myéline. Objectif : faire venir leurs précurseurs au niveau de la lésion, pour favoriser la réparation. « Nos travaux ont montré que ces précurseurs ne se déplacent normalement que pendant le développement embryonnaire, sous le contrôle de molécules appelées séphorines, certaines ayant un rôle attractif, d'autres, répulsif. Or celles-ci reparassent à l'âge adulte chez les patients atteints de SEP », explique le Dr Bernard Zalc, directeur du centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris). D'où l'idée d'administrer des médicaments stimulant les séphorines attractives ou

inhibant les formes répulsives. On guiderait ainsi les précurseurs vers le bon endroit. Ce type d'approche reste encore dans le domaine expérimental, mais ouvre d'intéressantes perspectives. Autre option, transplanter des cellules souches qui donneraient naissance à des oligodendrocytes. « Des résultats expérimentaux intéressants ont été obtenus, mais, là encore, ce type de stratégies nécessite la poursuite d'approches expérimentales avant de valider son intérêt dans la SEP », explique le chercheur. Dernière idée : concevoir une molécule capable de protéger les axones. Car leur destruction est une autre atteinte biologique précoce de la SEP. En cause ? Peut-être des lymphocytes qui agresseraient l'axone au niveau des nœuds de Ranvier, là où la gaine de myéline s'interrompt. Mais d'aucuns incriminent la perte initiale de myéline comme facteur fragilisant des axones. À suivre.



Une des pistes prometteuses poursuivies par les chercheurs : favoriser les processus de réparation naturellement actifs dans le système nerveux.

## POLÉMIQUE

## Vaccin contre l'hépatite B : plus de peur que de risque

Depuis une quinzaine d'années, la vaccination contre l'hépatite B et son éventuel lien avec la SEP suscite de fortes inquiétudes, tant chez les patients que dans la population générale. Pourtant, les nombreux travaux réalisés sur ce sujet convergent vers une absence de relation. Au Canada et aux États-Unis par exemple, après une vaste campagne de

vaccination menée auprès de la population générale, les cas de SEP n'ont pas été plus élevés que lors d'une période où la vaccination n'était pas systématique. Très « franco-française », « cette polémique se nourrit en fait de quelques cas de complications neurologiques postvaccinales possibles avec d'autres vaccins », souligne le Pr Thibault Moreau. Il est important de

rappeler que l'hépatite B est une maladie grave, susceptible d'évoluer en une hépatite fulminante mortelle, une cirrhose hépatique voire un cancer du foie. Le vaccin est donc fortement recommandé pour les nourrissons et les sujets à risque (toxicomanes...), et obligatoire pour certains professionnels exposés comme ceux du corps médical.

## S'INFORMER ET S'ENTRAIDER

- **L'Association pour la recherche sur la sclérose en plaques** (Arsep) soutient la recherche fondamentale et clinique sur la SEP (les projets sont sélectionnés par un comité scientifique après un appel d'offres annuel). Elle édite également brochures et livres à destination des patients, organise pour eux un congrès annuel à Paris ainsi que des journées régionales d'information.

Adresse : 14, rue Jules-Vanzuppe, 94200 Ivry-sur-Seine  
Tél. : 01 43 90 39 39  
Web : [www.arsep.org](http://www.arsep.org)

- **La Ligue française contre la sclérose en plaques** (LFSEP) met à disposition des patients et de leur famille toutes formes d'informations (groupes de paroles, réunions d'informations, service d'écoute, ateliers mémoire).

Écoute SEP : 0810 808 953 (de 10 h à 16 h, coût d'appel local)  
Adresse : 40, rue Duranton, 75015 Paris  
Tél. : 01 53 98 98 80  
Web : [www.lfsep.asso.fr](http://www.lfsep.asso.fr)  
E-mail : [info@lfsep.asso.fr](mailto:info@lfsep.asso.fr)

- **L'Association des paralysés de France** (APF) propose un site d'information complet sur la SEP ainsi qu'un service en ligne de soutien psychologique.

Adresse : 17, boulevard Blanqui, 75013 Paris  
Tél. : 01 40 78 69 00  
0800 85 49 76 (APF Écoute Infos)  
Web : [www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr](http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr)

- **L'Association française des sclérosés en plaques** (AFSEP) mène une action sociale, elle propose notamment des aides financières pour aménager son logement.

Adresse : 7, avenue Albert-Durand, 31700 Blagnac  
Tél. : 05 34 55 77 00  
Web : [www.nafsep.org](http://www.nafsep.org)

## LIRE

- **Le point sur... la sclérose en plaques** a été rédigé par un groupe de neurologues membres du comité médical de l'ARSEP. Ils font le point sur les connaissances actuelles de la maladie, les avancées de la recherche et de la thérapeutique, les moyens permettant d'améliorer le quotidien des patients. Éd. Arsep-Vidal, 2009, en librairie, 15 €

## VIVRE AVEC AU QUOTIDIEN

- **La fatigue** étant souvent présente, efforcez-vous de planifier vos journées, d'alléger certaines activités, de vous faire aider par l'entourage. Adoptez un régime alimentaire équilibré, évitez l'excès de poids.

- **Afin de conserver son potentiel physique et de mieux contrôler certains symptômes** (spasticité, pertes d'équilibre...), le recours à la kinésithérapie et/ou à d'autres techniques comme la relaxation, le yoga, la sophrologie, s'avèrent efficaces.

- **En complément d'un programme de rééducation, les bains froids** (ou balnéothérapie) améliorent la résistance physique durant quelques

heures. Faire de l'exercice est également bénéfique, sous réserve de l'adapter à sa capacité physique et de s'arrêter dès que des signes de fatigue apparaissent.

- **Le transit intestinal est souvent perturbé.** Il faut limiter les aliments pauvres en résidus (chocolat, riz, pâtes) au profit d'aliments riches en fibres (pain complet, céréales, légumes verts, fruits).

- **Face aux troubles urinaires**, buvez suffisamment au cours de la journée et peu le soir. En raison de leur effet diurétique, évitez les boissons alcoolisées (particulièrement la bière), les boissons gazeuses à base de cola, le café et le thé.

## CONSULTER

- **Les réseaux SEP** – une quinzaine répartie sur le territoire – proposent des consultations pluridisciplinaires et une prise en charge au plus près du domicile de chaque patient. Pour trouver le réseau SEP le plus proche de chez vous : [reseaux-sep.org/coordonnees.html](http://reseaux-sep.org/coordonnees.html)

L'équipe d'Emmanuel Lagarde pratique une discipline peu visible en France : l'épidémiologie des traumatismes. À force de persévérance, elle a rassemblé des données qui lui permettent d'étudier la relation entre prise de médicaments et risque d'accident de la route.



## Emmanuel Lagarde

RESPONSABLE DE L'ÉQUIPE AVENIR DE L'INSERM

« PRÉVENTION ET PRISE EN CHARGE DES TRAUMATISMES »

# « Nous avons réussi un pari qui était perdu d'avance pour beaucoup de gens »

**Qu'est-ce qui a motivé le lancement de votre étude sur le lien entre prise de médicaments et traumatisme routier ?**

**Emmanuel Lagarde :** Plusieurs raisons. Tout d'abord, dans les pays développés, la population de conducteurs est vieillissante, elle prend donc davantage de médicaments. Pourtant, très peu d'études ont été menées sur un éventuel lien avec les accidents de la route. D'autre part, depuis maintenant dix ans, je travaille sur les facteurs de risque de traumatismes routiers sur la cohorte Gazel<sup>1</sup>. En mettant en parallèle données de santé et accidents de la route au sein de ce groupe, nous nous sommes rendu compte qu'il y avait un lien. Ce constat a fait naître des hypothèses mais la cohorte Gazel n'offrait pas suffisamment de données pour mener une étude sur les nombreux médicaments du marché.

**Comment avez-vous collecté les informations nécessaires ?**

**E. L. :** Nous avons utilisé trois bases de données. Les informations de la Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés

(Cnamts) nous ont fourni des éléments sur les consommations de médicaments. Et pour les accidents de la route, nous nous sommes servis de deux bases de données tenues par les forces de l'ordre : les procès-verbaux des accidents et les Bulletins d'analyse d'accident corporel de la circulation (BAAC) qui relatent la façon dont ceux-ci se sont produits. Il ne nous restait qu'à faire le lien... Nous avons pu le faire grâce aux numéros de sécurité sociale sans porter atteinte à la confidentialité des données médicales car les identifiants ont été cryptés. Tout cela constituait un véritable défi administratif : entre la première idée et aujourd'hui, il s'est écoulé sept ans et convaincre les différents acteurs nous a bien pris quatre ans.

**Quel est le but final ?**

**E. L. :** Il est multiple. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'un de nos partenaires, a été chargée de créer un code de couleur placé dans un triangle apposé sur les boîtes de médicaments afin d'avertir de leur éventuel danger pour la conduite. Notre étude doit l'aider dans cette tâche, notamment en évaluant

l'impact de ce code. Nous cherchons en outre à déterminer quelles sont les pathologies les plus dangereuses au volant.

**Avez-vous des conclusions provisoires ?**

**E. L. :** Actuellement, une première analyse est menée sur 84000 personnes impliquées dans un accident de la route entre juillet 2005 et juillet 2008. Nous commençons à avoir des résultats sur certaines molécules importantes, mais il faut les stabiliser avant de les communiquer. Il reste encore un gros travail d'analyse qui prendra plusieurs mois. La prochaine étape est donc l'exploitation et la diffusion des données. ■

1. Panel de 20000 employés d'EDF-GDF volontaires pour participer à des études sur la santé des populations.

**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](mailto:onseditou@frm.org)

## Programme scientifique

# La reprogrammation cellulaire stimulée par la Fondation

Véritable révolution scientifique, la reprogrammation de cellules représente un espoir thérapeutique pour pratiquement tous les malades. C'est pourquoi la Fondation a lancé en 2009 un vaste appel à projets afin de soutenir les meilleures équipes de recherche travaillant dans ce domaine. Explications.



Les cellules souches représentent un grand espoir pour de nombreux malades: celui de remplacer les cellules défectueuses par des cellules «neuves», saines.

Cellules souches, un terme qui fait briller les yeux des chercheurs comme ceux des patients dont les cellules sont altérées par la maladie. Cancers, maladies génétiques, maladies auto-immunes (sclérose en plaques, diabète de type 1...), maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson...), traumatismes liés à un accident, infarctus... C'est la lutte contre toutes – ou presque toutes – les maladies qui pourrait profiter du potentiel exceptionnel offert

par ces cellules. La Fondation pour la Recherche Médicale, au plus près des besoins des chercheurs et des attentes de tous les malades, se devait donc de donner un coup d'accélérateur à ce domaine de recherche. C'est chose faite avec les projets innovants ciblés sur les « Mécanismes de reprogrammation cellulaire » qu'elle va financer dès 2010. Pourquoi ces cellules souches sont-elles aussi prometteuses? Elles peuvent donner naissance à tous

les types de cellules de l'organisme (cellules sanguines, musculaires, nerveuses...), ce qui représente un fabuleux potentiel pour le remplacement de n'importe quelle cellule malade! Et où trouve-t-on ces cellules souches? En conditions normales, seulement dans l'embryon: elles permettent de constituer, à partir d'une cellule unique, le fruit de la fécondation, tout l'organisme du bébé à naître, avec ses tissus et ses organes fonctionnels. Cependant, l'utilisation des cellules souches embryonnaires est soumise à des restrictions éthiques bien compréhensibles: il est inconcevable de « produire » des embryons humains à de seules fins de recherche ou même de traitements. Les chercheurs tentent donc de reproduire artificiellement les propriétés de telles cellules à partir de cellules adultes. C'est ce qu'on appelle la « reprogrammation cellulaire », technique qui permet d'obtenir des « cellules souches pluripotentes induites ». L'affaire n'est pas simple: avant de reprogrammer des cellules adultes, il faut comprendre comment elles ont été programmées initialement, puis trouver les outils et les méthodes pour renverser ce processus, et enfin surmonter certaines contraintes des cellules adultes, comme leur faible capacité de multiplication...



C'est la somme que consacre la Fondation à ce programme sur les cellules souches et la reprogrammation cellulaire.

C'est pourquoi la Fondation pour la Recherche Médicale a souhaité encourager les recherches sur ce domaine à la fois prometteur d'un point de vue médical et complexe au niveau scientifique. Elle a donc lancé en 2009 un appel à projets axés sur trois thèmes jugés prioritaires:

- la compréhension des mécanismes de reprogrammation;
- le développement de techniques innovantes pour initier ces processus de reprogrammation;
- la description de capacités de ces cellules reprogrammées.

Tous les projets soutenus par la Fondation bénéficieront ainsi d'une aide financière importante, pouvant aller jusqu'à 300 000 euros pour trois ans. Nul doute que des découvertes importantes sont à attendre, car la recherche sur les cellules souches a progressé à une vitesse grand V. Alors que les cellules souches embryonnaires humaines ont été découvertes il y a seulement une dizaine d'années, les premiers mécanismes permettant la reprogrammation de cellules adultes ont été mis au jour en 2006. Rendez-vous dans un prochain numéro de *Recherche & Santé* pour découvrir les différents projets retenus par la Fondation pour la Recherche Médicale dans ce domaine. ■

## Nutrinet

# Les Français très « nutrinautes »



L'étude épidémiologique Nutrinet Santé vise à mieux comprendre les liens entre alimentation et santé des Français. Pour contribuer vous aussi à cette vaste enquête, connectez-vous sur: [www.etude-nutrinet-sante.fr](http://www.etude-nutrinet-sante.fr).

Six mois après son lancement, l'opération Nutrinet Santé a déjà « recruté » près de 100 000 Français volontaires pour participer à cette vaste étude épidémiologique sur les liens entre alimentation et santé. Son principe: les volontaires répondent sur Internet à des questionnaires sur leur alimentation, leur activité physique, leur mode de vie, leur santé... « Nous sommes allés plus vite que prévu, mais nous serions contents de dépasser notre objectif », se réjouit le Pr Serge Hercberg, à l'initiative de ce projet. Autre point positif, ces nutrinautes sont très assidus: 85 % d'entre eux répondent fidèlement aux questionnaires complémentaires qui leur sont adressés à raison d'un par mois pour connaître leur avis sur les perceptions des messages nutritionnels, leurs habitudes de consommation de produits issus de l'agriculture biologique ou encore leurs modes d'approvisionnement. « Chaque questionnaire ne prend pas plus de quinze minutes », souligne le Pr Hercberg. Par ailleurs, le profil de ces « nutrinautes » est très intéressant: « Toutes les régions sont représentées proportionnellement à leur population, ainsi que toutes les catégories socioprofessionnelles. Tous

les âges sont aussi présents, alors que nous craignons que l'outil informatique freine les plus âgés. » Seul déséquilibre notable, les femmes sont surreprésentées. « Je les invite donc à encourager leurs conjoints, frères, fils... à s'inscrire à leur tour. Mais que les femmes continuent elles aussi à participer! Car plus nous aurons de participants, et plus tôt nous les aurons, plus vite nous obtiendrons des résultats et plus précis ils seront. » Les enseignements sur l'alimentation des Français et leur santé sont donc encore en attente, mais des résultats préliminaires sur 50 000 participants font déjà apparaître des disparités régionales et des problèmes nutritionnels pour certaines populations. Ces premiers mois d'expérience ont également montré la pertinence de ce type d'étude épidémiologique à grande échelle, via Internet. Les premiers articles paraîtront prochainement dans des revues internationales pour présenter les avantages de ce nouvel outil à l'ensemble de la communauté scientifique mondiale.

> Pour en savoir plus et participer, rendez-vous sur: [www.etude-nutrinet-sante.fr](http://www.etude-nutrinet-sante.fr)

## Événement

## Thierry Lhermitte au cœur des neurosciences

Du 9 au 22 novembre, la Fondation pour la Recherche Médicale lançait une nouvelle campagne de communication pour sensibiliser le public à la nécessité de soutenir la recherche dans tous les domaines de la santé. Pour attirer l'attention des médias sur cette cause, le parrain de la

Fondation, Thierry Lhermitte, s'est rendu dans les laboratoires de recherche de l'Institut du Fer-à-Moulin, à Paris. Cette structure regroupe depuis deux ans dans des locaux rénovés et dotés d'équipements de pointe, plusieurs équipes de recherche spécialisées dans les neurosciences.

Un domaine qui passionne particulièrement Thierry Lhermitte. Ce dernier s'est donc intéressé de près aux travaux menés par ces chercheurs sur le développement embryonnaire du cerveau, l'épilepsie et les troubles anxio-dépressifs, qui touchent 12 % des Européens. ■



Thierry Lhermitte a suivi avec beaucoup d'intérêt l'exposé de Patricia Gaspar, co-Directrice de l'Institut et responsable du laboratoire Neurotransmission et développement. Avec ses équipes, elle a démontré le rôle de la sérotonine, un messager chimique du cerveau, dans la mise en place des connexions entre les neurones.



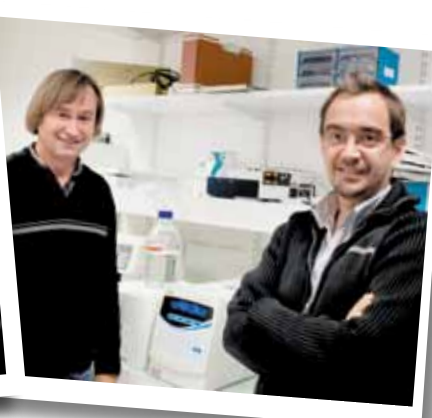
Les jeunes chercheurs du laboratoire ont présenté à Thierry Lhermitte les expériences qu'ils mènent pour comprendre ce rôle de la sérotonine. Sous l'œil du microscope, ils stimulent les neurones et observent comment ils se développent pour former un réseau.



Reportage: Julien Renard



Le parrain de la Fondation a longuement conversé avec les chercheurs, s'intéressant aux implications de leurs travaux sur les modes d'action des antidépresseurs, les mécanismes d'addiction et le développement du cerveau.



## La Parisienne

## Record de collecte battu contre le cancer du sein



Photos: Vincent Krieger

Plus de 77000 euros ont été recueillis lors de La Parisienne en septembre dernier. Pour sa quatrième année de partenariat avec la Fondation pour la Recherche Médicale, cette course à pied réservée aux femmes a donc une nouvelle fois montré la solidarité et la préoccupation des femmes face au cancer du sein. Il faut rappeler qu'une femme sur dix est, a été ou sera touchée par cette maladie au cours de sa vie. Grâce à cette générosité record – pour rappel, 66104 euros avaient été collectés en 2008 –, deux projets de recherche vont pouvoir être financés. Celui de Cécile Adam, à l'Institut Gustave-Roussy de Villejuif, vise à étudier le risque accru de cancer du sein à l'âge adulte pour les personnes qui ont été soignées pour un cancer pendant l'enfance. Cet accroissement du risque est en effet avéré, mais reste à savoir quels sont les éléments du traitement (chimiothérapie, radiothérapie...) qui sont à l'origine de cette « double peine », afin de choisir pour l'enfant

les stratégies thérapeutiques qui combinent au mieux efficacité et faible risque pour le reste de la vie adulte. Le D<sup>r</sup> Karine Lebrun, à l'Institut Curie, se penche quant à elle sur les cancers du sein : au pluriel, car les formes de la maladie diffèrent selon les cellules touchées, les altérations responsables et le stade d'évolution. Mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires de ces cancers pourrait permettre d'offrir à chaque patiente les traitements les plus adaptés à sa pathologie. ■

## MERCII!

La Fondation tient à remercier très chaleureusement Jennifer et Patrick Aknin, organisateurs de La Parisienne, leur équipe (Anne, Adèle, Émilie et Arnaud) et toutes les personnes qui ont participé à cette collecte de dons : les entreprises (AT&T, Dell, Difforvert, Lafarge, l'AIPSSIE, AAWE Road, CBRE...) et les coureuses (Susan Fox, les Mouettes Rieuses, l'équipe Better Together, Delphine Mayer, Émilie Genovini, Wafae Kenbib, Amandine Pechiodat, Sue Forsyth, Marylène Coffin, Elvina Jaffrelot, Rosella Pinna Jamme, Mathilde Mineo...) qui ont créé leur page de collecte; les personnes qui nous ont fait un don, ont acheté des rubans et se sont fait masser; les entreprises qui ont vendu des rubans (la Caisse d'Épargne, la Mairie de Paris, le CICT, Ecovert) et les entreprises qui ont fait des dons : Groupama, IMS Health, Pixmania, le CICT et son agence VFC, l'agence Econocom, CCR, les Pompiers de Paris, et plus particulièrement le Groupe Malakoff Médéric. Un grand merci également aux 18 masseurs bénévoles qui se sont relayés sur le stand de la Fondation ainsi que The Miki School, Massage Academy et Les Nouveaux Nomades.



Photos: Vincent Krieger

## Agenda

## La Fondation vous attend au Salon des seniors

Du 25 au 27 mars 2010, la Fondation aura le plaisir de vous rencontrer au Salon des seniors, porte de Versailles, à Paris. Sur son stand, elle pourra vous présenter ses activités de soutien à la recherche, les dernières avancées médicales rendues possibles grâce à vos dons, et répondre à vos questions. Venez nombreux! ■

## Espoirs de la recherche

## La Fondation encourage les jeunes chercheurs



A. Cordesse

La Fondation pour la Recherche Médicale est fortement engagée dans le soutien des jeunes chercheurs. Parce qu'elle sait qu'ils représentent le progrès médical de demain. Les jeunes chercheurs sont donc les forces vives et les esprits neufs porteurs d'idées innovantes pour

entreprendre des recherches dans des domaines d'avenir. On le sait aussi, le début de carrière des jeunes chercheurs est semé d'embûches: études longues, statut précaire, sélections drastiques, manque de postes et de moyens dans la recherche publique. La Fondation

se mobilise donc, dans le cadre de son programme « Espoirs de la recherche », pour ne pas laisser la motivation et l'enthousiasme de ces jeunes chercheurs s'étioler, pour ne pas laisser leurs projets de recherche en jachère. Pour leur apporter une aide ponctuelle ou de plus longue durée, adaptée à leurs besoins, et surtout pour leur apporter cette aide dès qu'ils en ont besoin, le Conseil scientifique de la Fondation se réunit six fois par an pour sélectionner les projets les plus méritants et les soutenir dans des délais les plus courts possibles. Ainsi, entre mai et septembre 2009, au cours des trois premières réunions de l'année, 243 aides ont été attribuées pour un montant total de 8 635 700 euros. Et ce dans tous les domaines de la recherche et de la médecine. ■

Thématique	Nombre d'aides	Montant
Cancer	59	2 465 600 €
Autre	87	2 848 200 €
Maladies infectieuses	40	1 495 200 €
Maladies cardiovasculaires	9	392 400 €
Maladies neurodégénératives	24	741 900 €
Maladies rares	24	692 400 €
<b>Total</b>	<b>243</b>	<b>8 635 700 €</b>



## TOULOUSE

### Le label « Équipe FRM » attribué à six équipes de recherche

Le 15 octobre, la Fondation pour la Recherche Médicale a remis le label « Équipe FRM » à six équipes de chercheurs de la région toulousaine. Assorti d'une importante aide financière, qui peut atteindre 300 000 euros sur trois ans, ce label prestigieux permet aux chercheurs les plus innovants de mener dans la durée des projets particulièrement ambitieux. C'est le cas de Roland Liblau et de ses collègues, qui travaillent sur la sclérose en plaques (lire dossier p. 13 à 20). À terme, leurs résultats pourraient faire émerger de nouvelles stratégies d'immunothérapie, une discipline médicale récente et très prometteuse. Les cinq autres labels FRM attribués témoignent eux aussi du très haut niveau et de la diversité de la recherche toulousaine: pour preuve les travaux de Christophe Guilhot sur la tuberculose, ou encore ceux de Dominique Langin sur l'obésité (lire son portrait p. 10). ■



Le 15 octobre dernier, la Fondation pour la Recherche Médicale est venue remettre un chèque de 1 750 000 euros à six équipes de recherche toulousaines.

## Lille

### Une remise de prix historique

Plus de 300 personnes étaient réunies le 22 octobre dernier pour la traditionnelle remise des prix scientifiques du comité Nord-Pas-de-Calais de la Fondation. Une cérémonie qui revêtait cette année un caractère particulier puisqu'elle était aussi l'occasion de la « passation de pouvoirs » entre Violaine Tiberghien, créatrice et présidente du comité depuis quinze ans, et son successeur, Daniel Dujardin. Fidèle à son engagement aux côtés du comité, la joaillerie Lepage a, cette année encore, accueilli gracieusement l'événement. C'est bien sûr la recherche lilloise, très innovante, qui était à l'honneur lors de cette soirée. Grâce au dynamisme du comité régional, six chercheurs de la région se sont vu remettre des aides pour un montant total de 150 000 euros pour poursuivre les recherches dans des domaines aussi variés qu'importants: les maladies cardiovasculaires, le cancer ou encore la maladie d'Alzheimer. ■

## Marseille

### L'excellence reconnue et soutenue de cinq équipes de chercheurs

À Marseille comme à Toulouse ci-dessus, les chercheurs performants ne manquent pas. Le 17 novembre, c'est ainsi cinq équipes qui ont reçu à leur tour le label « Équipe FRM » assorti d'une aide importante de la Fondation. Parmi eux, Bénédicte Dargent dont le projet porte sur l'excitabilité des neurones, un phénomène électrique qui permet la transmission des informations nerveuses. En comprenant mieux ce mécanisme fondamental, la chercheuse et son équipe pourraient lever le mystère sur ses dysfonctionnements impliqués dans de nombreuses maladies telles que l'épilepsie, l'ataxie ou encore à nouveau la sclérose en plaques. Yacine Graba se penche quant à lui sur les mécanismes du développement embryonnaire, une étude clé pour mieux lutter, contre le cancer notamment. Philippe Pierre, de son côté, s'intéresse à la détection d'agents pathogènes par les cellules dendritiques, les sentinelles du système immunitaire. Autant de recherches de pointe dont on peut espérer beaucoup. ■

Nicolas Pochez

## 6500 km contre les leucémies

Traverser les États-Unis d'Est en Ouest, comme les pionniers, mais à vélo, voilà la belle aventure sportive que Nicolas Pochez a vécue l'été dernier. Une aventure généreuse aussi, puisqu'il a pédalé pour collecter des dons en faveur de la Fondation pour la Recherche Médicale.



« Une grande balade », c'est ainsi que Nicolas Pochez évoque les 6500 km à vélo qu'il a parcourus en soixante-trois jours à travers les États-Unis. Cet ingénieur revendique aussi ne pas être « un fou furieux du vélo, pas du genre à faire 200 km tous les week-ends ». Pourtant, le calcul est vite fait : plus de 100 km par jour en moyenne ! Et pas sur n'importe quel terrain : de New York à San Francisco, en passant par les redoutables montagnes Rocheuses. Qu'est-ce qui a donc motivé cet homme ? C'est la leucémie dont son neveu, Théophile, est atteint. « J'avoue que l'idée de ce voyage me trottait dans la tête depuis un moment, mais la maladie de Théophile a été une motivation supplémentaire.

Il avait déjà eu une leucémie à l'âge de cinq ans. Il a été guéri, mais voilà que quatre ans plus tard, il rechute... J'ai tout de suite fait de lui la "mascotte" de ce périple, pour lui apporter un soutien moral avant tout. Puis, s'est ajoutée l'idée de faire connaître cette maladie, le don de moelle osseuse et de collecter de l'argent pour la recherche. » Partout où il est allé, Nicolas a donc parlé du don de moelle osseuse, un des traitements ultimes contre les leucémies. « Ma plus grande satisfaction est de savoir que certaines personnes se sont inscrites sur les registres de donateurs à la suite de notre rencontre. » En effet, on sait que cinq personnes ont fait cette démarche, sans compter celles qui l'ont peut-être faite sans se « dénoncer »...

Il faut savoir que la leucémie est un type de cancer qui s'attaque aux cellules de la moelle osseuse, le berceau de toutes les cellules de notre sang. La greffe de moelle osseuse permet donc de remplacer les cellules malades par des cellules saines. Le don de moelle osseuse se fait du vivant, à partir de registres recensant les personnes volontaires. Plus il y a de personnes inscrites, plus la probabilité de trouver un donneur compatible pour chaque malade est élevée. En allant aux États-Unis, « je voulais montrer que c'est une question internationale. Il y a des registres dans chaque pays et ils sont mis en réseau. Si on ne trouve pas un donneur compatible pour vous en France, on pourra peut-être le trouver sur le registre américain ou japonais ! » Pendant que Nicolas pédalait, un de ses amis, Alexandre Missoffe, était à l'œuvre « en coulisses », de l'autre côté de l'Atlantique. « Il connaissait la Fondation pour la Recherche Médicale et a créé une page de collecte sur le site Aiderdonner. » Ce site Internet permet de manière très simple de faire connaître à son entourage une association caritative et de collecter des dons de manière sécurisée au profit de cette cause.

« Nous avons ainsi collecté 2000 euros. On est un peu loin de l'objectif que nous nous étions fixé : 1 euro par kilomètre parcouru. Nous n'avons pas assez fait connaître notre initiative... Je compte bien repartir et faire mieux la prochaine fois ! » En attendant, il n'est pas trop tard pour remplir les objectifs de ce premier périple. ■

**> Pour faire un don, rendez-vous sur [www.aiderdonner.com/](http://www.aiderdonner.com/) alexandremissoffe.**

**> Pour en savoir plus sur cette aventure, consultez aussi le blog : <http://nysf09.blogspot.com>**

Donation temporaire d'usufruit

## Une forme de générosité qui gagne à être connue

Peu de gens connaissent la « donation temporaire d'usufruit ». Monsieur B., qui a consenti une telle donation, a tenu à nous en présenter les nombreux avantages.



**CÉLINE PONCHEL-POUVREAU,**  
RESPONSABLE  
DU SERVICE LEGS

Tél. : 01 44 39 75 67  
[celine.ponchel@frm.org](mailto:celine.ponchel@frm.org)

« Voilà plusieurs années que j'apporte mon soutien à la Fondation, dont j'approuve évidemment les objectifs et dont j'apprécie la gestion rigoureuse. Quand, en novembre 2003, la direction des impôts a précisé le principe de la "donation temporaire d'usufruit"\*, j'ai pris contact avec le service juridique de la Fondation car ce dispositif me paraissait intéressant à plusieurs égards. Aujourd'hui, je souhaite vivement en faire connaître les caractéristiques pour une fondation reconnue d'utilité publique. Il s'agit d'une donation sous forme de revenus de capital pendant une durée minimale de trois ans, renouvelable. À l'issue de cette période, le donateur récupère son capital. Cela ne lui coûte donc rien au final. Cette donation peut être constituée des revenus d'un portefeuille d'actions, d'un bien immobilier ou d'un contrat d'assurance-vie, ce qui était mon cas. Pour la Fondation, l'intérêt est évident : ces revenus du capital lui

permettent de pérenniser le soutien à un projet de recherche d'envergure. Le donateur a d'ailleurs toute possibilité de choisir les axes de recherche qu'il souhaite privilégier. Il y a également des avantages pour le donateur : la Fondation percevant l'usufruit de ce capital, il n'a pas à le faire figurer dans sa déclaration de revenu, ce qui peut dans certains cas, faire changer de tranche. Qui plus est, en cas d'assujettissement à l'ISF, le capital sort de l'assiette de calcul de l'ISF, ce qui, dans mon cas, m'a permis de "descendre d'un cran" dans les tranches d'ISF.

Il faut aussi savoir que la "donation temporaire d'usufruit" fait l'objet d'un acte notarié, offrant toute garantie au donateur. La Fondation propose un notaire très au fait de ce type d'acte, qui pourra le cas échéant établir l'acte en lien avec le notaire du donateur. De plus, si le donateur le souhaite, les frais d'acte sont pris en charge par la Fondation; cela ne m'a donc rien coûté

là non plus. J'ai été à tout moment entièrement rassuré dans la mise en place de cette procédure. J'ai souscrit cette "donation temporaire d'usufruit" auprès de la Fondation il y a trois ans et je m'appête à la renouveler car cette forme de générosité me convient parfaitement, et je suis heureux que ce capital profite à la Fondation. Enfin, je dois souligner que je suis marié et j'ai des enfants et petits-enfants. Cette "donation temporaire d'usufruit" protège donc également ce capital qui reviendra à mes héritiers le jour où je serai amené à disparaître. » ■

\* Publiée au Bulletin officiel des impôts du 6 novembre 2003, la "donation temporaire d'usufruit" est effectivement un montage juridique récent. Elle est encadrée de conditions légales précises qui offrent des garanties aux donateurs et aux organismes bénéficiaires contre d'éventuels redressements.

**N'hésitez pas à demander la brochure « Legs, donations et assurances-vie » grâce au bulletin ci-dessous.**

Demande de brochure **Legs, donations et assurances-vie**



**Oui, je souhaite recevoir, sans aucun engagement et sous pli confidentiel, la brochure Legs, donations et assurances-vie.**

M.  M<sup>me</sup>  M<sup>lle</sup>  M. et M<sup>me</sup> NOM \_\_\_\_\_ Prénom \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_ Code postal \_\_\_\_\_

VILLE \_\_\_\_\_ Téléphone \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_

**Réduction 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 du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux informations vous concernant. Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions par courrier d'autres sociétés (ou organismes)... **Si vous ne le souhaitez pas, vous pouvez cocher la case ci-contre**

**Pierre Périssé, donateur de la Fondation, a rencontré les chercheurs soutenus par la Fondation à Toulouse.**

« Quand la Fondation m'a proposé de visiter ces laboratoires et de rencontrer ces chercheurs toulousains, j'ai tout de suite été intéressé. Je voulais échanger avec les chercheurs, prendre le pouls de leur métier, et surtout apprendre des choses nouvelles. J'ai donc bousculé mon emploi du temps pour répondre à cette invitation. J'ai été à la fois surpris et heureux de voir que ces équipes de recherche étaient très jeunes. Et tous semblaient très motivés. On voit qu'ils ne sont pas là par hasard ou par dépit, mais qu'ils ont la flamme et la foi dans ce qu'ils font. Cette nouvelle génération donne grand espoir de voir émerger des idées nouvelles et de mener



des recherches poussées. J'ai été étonné qu'ils travaillent sur un modèle animal comme la mouche, mais j'ai pu comprendre que cet insecte avait finalement beaucoup en commun avec nous et qu'ils pouvaient faire progresser les connaissances scientifiques et médicales. En tant que donateur, on fait en sorte que ces chercheurs aient les moyens de travailler même si on peut toujours

faire mieux. Cette rencontre m'a donc conforté dans le bien-fondé de mon soutien à la Fondation pour la Recherche Médicale : parce qu'elle soutient les recherches qui en ont besoin, contre toutes les maladies et parce que sa revue, comme cette visite, témoignent de son souci permanent de transparence et du soin qu'elle apporte à l'information des donateurs. »

**ERRATUM** Dans notre dernier numéro, une erreur s'est glissée dans l'article p. 30 : « un généreux donateur fera un legs de 45 millions de francs » et non d'euros.

## OÙ NOUS ÉCRIRE

« Je reçois du courrier de la Fondation avec une enveloppe pour le retour. Pourquoi la Fondation possède-t-elle une adresse à Paris et une autre à Melun ? »

R. B. (Gard)



**ISABELLE FLEURY,**  
RESPONSABLE  
DU SERVICE  
DONATEURS

« L'adresse de Paris est celle du siège de la Fondation où se trouvent la présidence, les services scientifique, financier, administratif et juridique, ainsi

que celui des relations avec les donateurs. L'adresse de Melun est celle de notre service courrier, qui ouvre et trie 350 000 plis par an ! Les dons sont traités de façon automatisée pour transmission à la banque de la Fondation. Ils sont ensuite saisis pour l'émission de votre reçu fiscal. Vos demandes particulières sont transmises au service des relations avec les donateurs à Paris.

D'autre part, je vous précise que nous nous acquittons des frais de timbre de l'enveloppe retour uniquement lorsque celle-ci est utilisée, pour votre envoi de don par exemple (lire *Recherche & Santé* n° 116, p. 30). »

**Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter Isabelle Fleury, responsable du service donateurs, au 01 44 39 75 76.**

## REÇU FISCAL

« Je suis en prélèvement automatique et reçois mon reçu fiscal des dons d'une année au début de l'année suivante. Comme je suis assujéti à l'ISF, m'est-il possible de recevoir un reçu fiscal pour les dons prélevés de janvier à juin 2010 ? »

C. M. (Paris)

« En optant pour des dons par prélèvement automatique, vous avez choisi de vous engager à nos côtés et d'apporter aux chercheurs une aide dans la durée. Et je souhaite tout d'abord vous en remercier. Je souligne aussi que ce soutien, par prélèvement automatique, représente d'importantes économies pour la Fondation. Nous ne vous envoyons

plus les courriers d'appel de dons mais seulement la revue *Recherche & Santé* accompagnée de son courrier, réduisant ainsi nos frais d'impression et postaux. Ce choix supprime aussi le coût du traitement des chèques et de l'envoi de reçu fiscal à chaque don, puisque ce reçu est envoyé en début d'année.

En ce qui concerne votre

déclaration ISF que vous devez faire pour le 15 juin 2010, nous pouvons vous adresser votre reçu fiscal concernant vos dons prélevés entre janvier et juin 2010. Il suffit pour cela de nous en faire la demande par mail, courrier ou téléphone. N'hésitez pas à me contacter pour toute information complémentaire que vous pourriez souhaiter. »

## ENVOYEZ VOS QUESTIONS

Service donateurs, Fondation pour la Recherche Médicale, 54, rue de Varenne, 75335 Paris Cedex 07 ou sur [www.frm.org](http://www.frm.org), rubrique Contactez-nous.

## Bulletin de soutien

RV121101

**Oui, je souhaite aider la recherche en faisant, par chèque 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<sup>me</sup>     M<sup>lle</sup>     M. et M<sup>me</sup>

NOM \_\_\_\_\_ Prénom \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

Code postal [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] VILLE \_\_\_\_\_

Téléphone \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_

**Réduction 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 du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux informations vous concernant. Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions par courrier d'autres sociétés (ou organismes)... **Si vous ne le souhaitez pas, vous pouvez cocher la case ci-contre**





## LÉGUEZ LE PROGRÈS MÉDICAL

La Fondation pour la Recherche Médicale finance, chaque année, les projets de près de 700 chercheurs et équipes de recherche. **C'est la seule fondation privée à financer la recherche sur toutes les pathologies** : cancers, maladie d'Alzheimer, de Parkinson, maladies cardiovasculaires, leucémies...

**100 % de ses ressources sont privées**, la Fondation agit depuis 63 ans grâce aux dons et legs qui lui sont faits. **Reconnue d'utilité publique depuis 1965**, La Fondation pour la Recherche Médicale est habilitée à recevoir des legs et donations totalement exonérés des droits de succession.

La Fondation obéit à des procédures et des contrôles qui permettent à ses donateurs d'être parfaitement informés de l'utilisation de leurs dons.



*« Merci de nous aider à relever les nouveaux défis de la recherche et à concrétiser les formidables espoirs qui se dessinent. »*

*Pr Jean Bernard, fondateur de la Fondation pour la Recherche Médicale, membre de l'Académie Française.*



**Fondation pour la Recherche Médicale**

54, rue de Varenne - 75335 Paris cedex 07 • [www.frm.org](http://www.frm.org)

Téléphone : 01 44 39 75 75

Renvoyer ce coupon à la Fondation pour la Recherche Médicale

Je souhaite recevoir sous pli confidentiel la brochure sur les legs, donations et assurances-vie.

Je souhaite être contacté (e) par téléphone, de préférence entre \_\_\_\_\_ h et \_\_\_\_\_ h.

Ces demandes ne m'engageant en aucune façon.



Céline Ponchel-Pouvreau • Responsable des legs, donations et assurances-vie, peut vous proposer un entretien personnalisé sur rendez-vous.

Tél : 01 44 39 75 67 Email : [celine.ponchel@frm.org](mailto:celine.ponchel@frm.org)

Nom \_\_\_\_\_

Prénom \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

Code postal \_\_\_\_\_

Ville \_\_\_\_\_

Tél. \_\_\_\_\_

LARS1101

