



RECHERCHE & SANTÉ

N°128

LA REVUE DE LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE

2,50 € • 4^e TRIMESTRE 2011 • www.frm.org

P.4

LA RECHERCHE EN DIRECT

Prise en charge : des pistes pour faire taire la douleur



ERIC LINGUEGLIA,
INSTITUT DE
PHARMACOLOGIE
MOLECULAIRE ET
CELLULAIRE CNRS,
UNIVERSITÉ DE NICE
SOPHIA-ANTIPOLIS.

P.22

ACTIONS FONDATION

Prix de la Fondation :
récompenser des
chercheurs d'une
valeur inestimable

P.13 DOSSIER MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN : ENTRE SOUFFRANCE ET TABOU





Thinkstock

13

DOSSIER

Maladies inflammatoires de l'intestin : entre souffrance et tabou

Souvent dissimulées par les malades, parfois encore ignorées par la médecine de ville, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin étaient, encore récemment, difficilement prises en charge. Heureusement, l'arrivée de nouveaux médicaments grâce au développement de la recherche redonne de nouveau l'espoir.



Emmanuel Grimaud/Andia



David Delaporte/Andia



© Vincent Warner

4

LA RECHERCHE EN DIRECT

Prise en charge

Des pistes pour faire taire la douleur

6 Alzheimer

Priorité à la recherche

7 Dépression

La face cachée des antidépresseurs

8 Cancer

Détecter l'ADN tumoral dans le sang ou l'urine

9 Rejet de greffe

Une chorégraphie cellulaire

ERRATUM

Dans le précédent numéro, en p. 22, dans l'article présentant le service donateurs, il fallait lire : « ... nous **ne** pouvons **pas** en effet nous substituer à un médecin **ni** donner un avis médical. » Seul un médecin traitant est habilité à le faire.

10

PARCOURS DE CHERCHEUR

Alexander Fleischmann,

responsable d'équipe qui se penche sur le rôle du sens olfactif dans certaines maladies

11 QUESTIONS DE SANTÉ

21 ENTRETIEN

Lois de bioéthique :

les grands principes réaffirmés

22 ACTIONS FONDATION

22 Prix de la Fondation

Récompenser des chercheurs d'une valeur inestimable

24 Jeunes chercheurs et équipes d'excellence

À l'écoute du terrain pour doper l'innovation

28

ILS S'ENGAGENT

Christopher Baldelli

Quand RTL tend le micro à la Fondation

26 EN RÉGIONS

26 Midi-Pyrénées : une région à la pointe de la recherche

27 Rhône-Alpes : six nouveaux bénévoles en renfort

Course à pied : la Marseillaise des Femmes

29 LEGS ET DONATIONS

Assurance-vie

Protégez votre famille et soutenez la recherche

30 ON SE DIT TOUT...

éditorial

Faisons face à la crise ensemble

La fin de l'année approche et, pour la Fondation, cette période est la plus importante. C'est en effet durant les mois d'octobre, novembre et décembre que la majorité d'entre vous nous adresse ses dons. Mais il s'agit cette année d'une période pré-occupante car, l'actualité nous l'a rappelé cet été, la crise est toujours là. Elle fragilise nos familles et nous rend bien évidemment tous prudents dans nos dépenses.

Chaque jour, ceux d'entre vous qui appellent notre service donateurs nous disent leurs difficultés et leurs inquiétudes, certains choisissant même d'interrompre momentanément leur soutien.

Pour autant, les besoins des chercheurs ne faiblissent pas. Nous avons déjà reçu depuis le début de l'année 1110 demandes de financement de leur part, qui concernent toutes les disciplines médicales. Et leur nombre n'est pas près de faiblir, ni en fin d'année, ni en 2012. Certes il ne s'agit pas de répondre positivement à l'ensemble de ces demandes, mais nous nous devons de soutenir les meilleures recherches, afin qu'elles aboutissent très vite à des résultats et des applications médicales.

Les attentes des malades ne faiblissent pas, elles non plus. La population vieillit entraînant de nombreux cancers, des maladies neurodégénératives – en premier lieu, la maladie d'Alzheimer – et des maladies cardiovasculaires. La Fondation met tout en œuvre pour les combattre : la recherche sur les cancers et les maladies neurologiques sont nos premiers domaines d'engagement, et nous venons de lancer un programme spécial pour renforcer le soutien à la recherche sur les maladies cardiovasculaires.

C'est donc avec beaucoup d'espoir que je vous adresse ce message. Soyez à nos côtés, encore et toujours. Depuis 64 ans, la Fondation met son expertise au service de votre santé, de celle de vos proches. Et, depuis lors, vous lui accordez généreusement votre confiance. Ensemble, continuons à faire progresser la recherche médicale.

En cette fin d'année, nous comptons sur vous.

Jacques Bouriez, président du Conseil de surveillance
de la Fondation pour la Recherche Médicale.



J. Chiscano

Directeur de la publication:

Denis Le Squer

Comité de rédaction:Frédérique Camize, Valérie Lemarchandel,
Michèle Falque, Delphine Torchar-
Pagniez, Isabelle Fleury,
Valérie Riedinger, Marie Birolini.**Ont participé à la rédaction:**Béatrice Courtois, Aurélien Coustillac,
Émilie Gillet, Frédéric Magnan, Emmanuelle
Manck, Marie Pratma, Florence Raynal.**Ont participé au dossier:**P^r Jean-Pierre Hugot (parrain),
P^r Franck Carbonnel, P^r Christophe Cellier,
P^r Jean-Frédéric Colombel,
P^r Jacques Cosnes, Joël Doré,
P^r Corinne Gower-Rousseau,
P^r Jean-Marc Sabate.**Couverture:** Thinkstock**Conception et réalisation:****CITIZENPRESS**48, rue Vivienne, 75002 Paris.
www.citizen-press.fr**Responsable d'édition:**

Aurélien Coustillac.

Direction artistique

et maquette:

Marie-Laure-Noel.

Secrétariat de rédaction:

Alexandra Roy.

Chef de fabrication:

Sylvie Esquer.

Impression: Maury.**Périodicité:** trimestrielle.**Copyright:** la reproduction
des textes, même partielle,
est soumise à notre autorisation
sur demande écrite préalable.**Date et dépôt légal à parution:**Octobre 2011 • ISSN 0241-0338
Dépôt légal n° 8117

Pour tout renseignement

ou pour recevoir

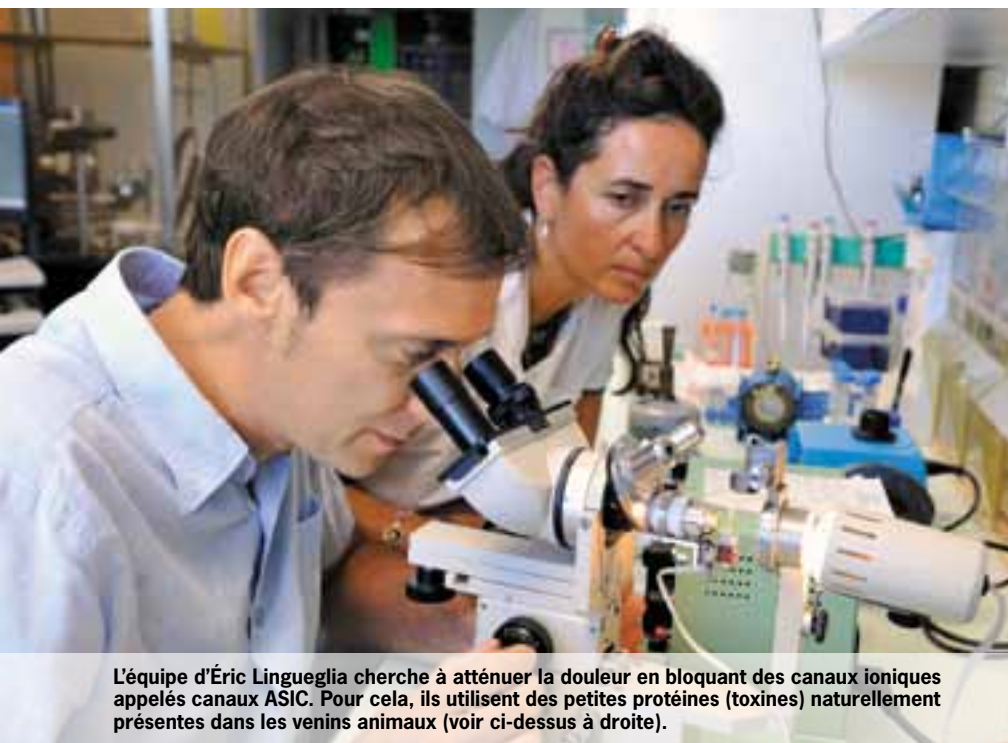
Recherche & Santé,
adressez-vous à:**Fondation pour
la Recherche Médicale**54, rue de Varenne
75335 Paris Cedex 07**Service donateurs:**
01 44 39 75 76**Contribution de soutien**

pour 4 numéros: 10€

Chèque à l'ordre de
la Fondation pour la
Recherche Médicale**Site Internet:** www.frm.org

AGRÉE PAR





L'équipe d'Éric Lingueglia cherche à atténuer la douleur en bloquant des canaux ioniques appelés canaux ASIC. Pour cela, ils utilisent des petites protéines (toxines) naturellement présentes dans les venins animaux (voir ci-dessus à droite).



Prise en charge

Des pistes pour faire taire la douleur

La douleur a longtemps été considérée comme inéluctable et nécessaire à la guérison. Aujourd'hui, sa prise en charge fait partie intégrante des soins, mais ne suffit pas toujours à soulager les douleurs inflammatoires, neurologiques ou cancéreuses. La recherche mise sur de nouvelles cibles thérapeutiques.

La douleur est un phénomène complexe, subjectif, soumis à de fortes variations liées à l'individu et à son environnement. Elle se distingue des autres systèmes sensoriels par ses deux composantes : la perception et la sensation.

- La perception est un phénomène sensoriel transmis au cerveau par les neurones (cellules nerveuses) sous la forme d'un signal électrique. La perception de la douleur peut varier en fonction de nombreux facteurs comme la présence

de lésions. Si l'on a attrapé un coup de soleil par exemple, une simple douche peut se révéler douloureuse!

- La sensation, quant à elle, résulte du processus de traitement de l'information par notre cerveau qui dépend, entre autres, de l'état de santé de chaque individu (maladie, fatigue, stress...), de son âge et de l'environnement. Une même douleur peut être ressentie de manière différente selon que l'on est concentré ou non par une activité qui nous intéresse.

Mais comment les stimuli douloureux parviennent-ils jusqu'au cerveau? En réalité, la douleur est d'abord déclenchée au niveau de certaines cellules nerveuses dites sensorielles, spécialisées dans la douleur. Il s'agit de neurones dont les terminaisons nerveuses sont situées dans la peau, les muscles, les articulations, le tube digestif, le cœur, etc. Ils font donc partie du système nerveux dit périphérique et sont différents des neurones situés dans la moelle épinière et le cerveau appartenant, eux, au système nerveux central.

Le rôle clé des canaux ioniques

À la surface de ces neurones, on trouve de petites protéines qui forment des pores dans la membrane et qui régulent le passage des ions (sodium, potassium, calcium...) entre l'extérieur et l'intérieur du neurone : ce sont des canaux ioniques. Le passage des ions à travers ces canaux produit un signal électrique lorsqu'ils sont activés par le froid, la chaleur, la pression mécanique, des agents chimiques...

Ce signal se propage ensuite le long

263 870 €

Labellisé « Équipe FRM » en 2011, le groupe d'Eric Lingueglia bénéficie d'un financement de 263 870 euros pour mener à bien son projet.



© Photos : Andia

des fibres nerveuses jusque dans la moelle épinière où il provoque la libération de petites molécules (neurotransmetteurs). Ces petites molécules déclenchent à leur tour l'ouverture d'autres canaux ioniques appartenant à des neurones « relais », générant à nouveau un signal électrique qui est transmis ensuite au cerveau. Tout cela se déroule très vite et la sensation douloureuse est souvent immédiatement ressentie.

Comprendre la douleur pour la soulager

Si la douleur joue un rôle d'alerte pour notre organisme, elle est censée s'atténuer et disparaître avec la guérison, la cicatrisation... Ce n'est malheureusement pas le cas dans de nombreuses maladies *inflammatoires* (comme la maladie de Crohn – voir en p. 13), lors de lésions neurologiques (liées au diabète, consécutives à un accident vasculaire cérébral ou à une poussée de sclérose en plaques...) ou encore dans certains cancers. Ces maladies génèrent des douleurs chroniques, souvent

INTERVIEW

Éric Lingueglia,
INSTITUT DE PHARMACOLOGIE
MOLECULAIRE ET CELLULAIRE CNRS,
UNIVERSITÉ DE NICE - SOPHIA-ANTIPOLIS.

**« Certaines toxines
de venins animaux
peuvent avoir un
effet analgésique »**



© Andia

Vous étudiez les canaux ioniques (voir texte ci-contre). Lesquels et pourquoi ?

Nous étudions les canaux dits ASIC (Acid Sensing Ion Channel) sensibles à l'acidité du milieu extracellulaire et situés à la surface des neurones périphériques¹ qui perçoivent la douleur et dans la moelle épinière. Nous avons démontré en 2008 que ces canaux participent à la douleur liée à l'inflammation car cette dernière provoque une acidification des tissus. Nous cherchons maintenant à comprendre l'implication de ces canaux dans d'autres situations douloureuses au niveau du système nerveux périphérique comme la douleur cancéreuse ou la douleur post-opératoire. Mais aussi leur rôle dans la transmission et la modulation du signal douloureux au niveau de la moelle épinière (système nerveux central). Nous espérons pouvoir les valider comme de nouvelles cibles thérapeutiques contre la douleur.

Quelle est votre approche pharmacologique ?

Puisque les canaux ioniques ASIC semblent jouer un rôle clé dans les mécanismes de la douleur, nous cherchons à savoir si on peut l'atténuer

en les bloquant. Pour cela, nous utilisons de petites protéines (toxines) naturellement présentes dans les venins animaux (araignées, anémones de mer...) et capables de bloquer spécifiquement l'activité de ces canaux. Après avoir injecté ces toxines chez des souris ou des rats, nous observons leurs effets analgésiques.

Vous étudiez donc à la fois les neurones et le comportement des animaux ?

Oui, nous pouvons ainsi mettre tous nos résultats de recherche en perspective. Au niveau moléculaire, nous regardons comment les canaux ASIC fonctionnent. Il s'agit aussi d'étudier l'action des toxines sur ces canaux. Mais aussi de mesurer la capacité des neurones à générer un signal électrique (donc à transmettre la douleur) alors que l'activité des canaux ASIC est bloquée. Nous allons ensuite confronter ces données à l'observation du comportement des animaux dans différentes situations douloureuses et à l'effet des toxines sur ce comportement.

1. Neurones dont les terminaisons nerveuses sont situées dans la peau, les muscles, les articulations, les viscères, etc., différents de ceux situés dans la moelle épinière et le cerveau, appartenant eux au système nerveux central.

intenses et résistantes aux thérapies actuelles. En tentant de mieux comprendre les mécanismes de la douleur, en particulier le rôle des canaux ioniques, les chercheurs espèrent identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour soulager les patients (lire ci-dessus). ■

Inflammatoire :
qui caractérise
l'inflammation (douleur,
rougeur, fièvre,
gonflement), réaction de
défense de l'organisme
face à une agression
extérieure.

Alzheimer

Priorité à la recherche

Le 21 septembre s'est tenue la Journée mondiale de la maladie d'Alzheimer. L'occasion de faire un point sur cette maladie neurodégénérative et les pistes de recherche actuelles. Nous avons rencontré le Pr Jean-François Dartigues, neurologue au CHU de Bordeaux.

Quelle est la prévalence de la maladie d'Alzheimer ?

On estime qu'un million de Français en sont atteints et la moitié d'entre eux ne sont pas diagnostiqués. Cela est d'autant plus préoccupant que nous vivons de plus en plus vieux. Nous devons nous attendre à une explosion du nombre de malades d'ici quinze ou vingt ans, avec la génération des baby-boomers. Et nous avons peu de temps pour nous y préparer.

Quels sont les enjeux pour la recherche ?

Rien ne sert de dépister tôt si on n'a aucune thérapie à proposer aux malades ! Trouver un traitement est donc l'objectif n° 1. Les pistes sont nombreuses pour tenter de bloquer le développement dans le cerveau des *plaques amyloïdes* et l'accumulation des *protéines tau*, caractéristiques de la maladie. Par exemple : des traitements



Pr Jean-François Dartigues, neurologue au CHU de Bordeaux.

© Emmanuel BONNET/PARISMATCH/SCOOP

visant à stimuler le système immunitaire (voir encadré), la *thérapie génique*, l'inhibition d'*enzymes*... Quelle que soit la méthode choisie, il faudra intervenir le plus tôt possible dans le développement de la maladie.

Où en est-on de la compréhension de la maladie ?

Si les mécanismes biologiques sont de mieux en mieux décrits, il reste beaucoup à faire pour comprendre les causes de la maladie, les liens entre les symptômes et les lésions observées dans le cerveau, les mécanismes de compensation qui peuvent exister... On sait aujourd'hui que les conditions de vieillissement d'une personne ont une influence sur son risque de développer la maladie d'Alzheimer. ■

L'immunothérapie : une piste prometteuse

Il y a dix ans, un premier essai d'immunothérapie a été lancé dans la maladie d'Alzheimer. L'idée : stimuler les défenses immunitaires des patients en les confrontant à la petite protéine bêta-amyloïde responsable de la formation de *plaques amyloïdes*. Le système immunitaire fabrique ainsi des anticorps dirigés contre cette protéine et évite la formation des plaques. Or, « des réactions immunitaires trop intenses sont survenues, entraînant des *méningo-encéphalites* », explique Bruno Dubois, neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris). Depuis, les chercheurs creusent deux pistes. L'immunothérapie active, c'est-à-dire la même approche mais avec de nouvelles molécules cherchant à éviter une réaction immunitaire trop forte ou trop faible. Et l'immunothérapie passive, où l'on injecte directement des anticorps dans l'organisme du patient. Cette deuxième piste semble prometteuse, même si certains patients traités présentent un œdème cérébral localisé perturbant la circulation sanguine. Cet œdème serait la conséquence de l'évacuation des plaques et donc le témoin indirect de l'efficacité du traitement ! Des études récentes montrent d'ailleurs une diminution du nombre de lésions amyloïdes dans les mois qui suivent ces immunothérapies passives. « C'est un point très positif car un paramètre essentiel de la maladie est modifié. » Mais « nettoyer les plaques » ne signifie pas que l'on soigne le patient Alzheimer. Il reste du chemin à parcourir pour « mesurer l'effet clinique des traitements et, si possible, à des stades plus précoces de la maladie ».

Merci à Bruno Dubois, professeur de neurologie à la Pitié-Salpêtrière, directeur de recherche Inserm dans le laboratoire Cognition, neuro-imagerie et maladies du cerveau, à Paris.

Plaques amyloïdes : accumulation anormale de peptides bêta-amyloïdes (petites protéines) dans le cerveau sous forme de plaques, toxiques pour les neurones.

Protéine tau : protéine essentielle à la stabilisation des cellules, notamment les neurones du cerveau. Certaines maladies neurodégénératives sont associées à des agrégats, sous forme de filaments, de protéines tau à l'intérieur des neurones.

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

Enzyme : protéine qui catalyse et accélère de nombreuses réactions chimiques de l'organisme.

Méningo-encéphalite : inflammation simultanée des méninges et de l'encéphale.

Vos dons en actions
FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

24 000 €

Alexandre Surget a reçu, en 2009, ce financement pour effectuer un stage post-doctoral sur ce projet.

Dépression

La face cachée des antidépresseurs

L'action thérapeutique des antidépresseurs serait liée à la formation de nouveaux neurones dans une région précise du cerveau. Sans ces neurones, les symptômes de la dépression perdurent et les médicaments n'ont aucun effet.

Les chercheurs savent aujourd'hui que certaines régions du cerveau adulte sont capables de fabriquer de nouveaux neurones tout au long de la vie. D'après les travaux de l'équipe Inserm d'Alexandre Surget et de Catherine Belzung à Tours, plusieurs de ces neurones nouvellement formés seraient impliqués dans le contrôle des hormones du stress et, du coup, dans la réponse aux antidépresseurs.

Dans cette étude, des souris ont d'abord été exposées à des situations stressantes. Elles ont alors présenté les signes caractéristiques de la dépression, et les chercheurs ont pu constater que dans leur *hippocampe* ne se formait plus aucun nouveau neurone. Les rongeurs ont ensuite reçu un traitement au Prozac (un antidépresseur) durant plusieurs semaines. Les scientifiques ont alors constaté que la production de

neurones avait repris et le stress diminué. Surtout, ils ont montré que, sans ces neurones, les antidépresseurs n'avaient aucune efficacité. Le médicament favoriserait donc la formation de nouveaux neurones qui participent à la régulation des hormones du stress. Or le dysfonctionnement de ces hormones est souvent à l'origine de la dépression. « Cette découverte est importante et va bien au-delà du traitement de la dépression car le stress cause aussi d'autres maux, comme l'anxiété, la douleur chronique et conduit parfois au suicide », conclut Catherine Belzung. ■

Hippocampe : région du cerveau impliquée dans les émotions, le contrôle des hormones du stress et la mémoire

Bactéries

Soigner ses gencives pour prévenir le risque cardiovasculaire !

Entre la bouche et le cœur, les relations sont plus intimes qu'il n'y paraît ! Voilà quelques années que l'on soupçonne les bactéries responsables de parodontites, inflammations des tissus de soutien des dents dont font partie les gencives, d'être impliquées dans la survenue d'*anévrismes de l'aorte abdominale* (AAA). On a notamment retrouvé certaines de ces bactéries dans des échantillons d'AAA. On a aussi constaté qu'un traitement antibiotique contre ces bactéries réduisait la croissance de ces anévrismes. Mais pour la première fois, des chercheurs français de l'unité dirigée par le Dr Jean-Baptiste Michel, en collaboration avec des médecins et chercheurs des hôpitaux de Paris et de Rennes, viennent de



Bactéries provoquant des maladies de la gencive comme la parodontite.

Geny/Phantasy

comprendre le rôle de ces bactéries d'origine buccale dans la formation de l'anévrisme, grâce à des travaux menés sur l'animal. Ces bactéries attireraient certaines cellules immunitaires qui produisent une substance délétère pour la paroi des artères. « À terme, ces résultats pourraient permettre de ralentir, voire de stopper la progression des anévrismes de l'aorte abdominale, en traitant la maladie parodontale ou par l'utilisation d'antibiothérapies adaptées », soulignent les chercheurs. ■

Anévrisme de l'aorte abdominale : dilatation de l'aorte située dans l'abdomen, qui peut aboutir à la rupture. Cette maladie vasculaire concerne jusqu'à 9 % de la population adulte et peut être fatale en cas de rupture d'anévrisme.

Vos dons en actions
FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

270 000 €

La Fondation a attribué ce financement en 2007 à l'équipe de Jean-Baptiste Michel, dans le cadre de son appel d'offre « Vieillesse cardiovasculaire ».

Cancer

Détecter l'ADN tumoral dans le sang ou l'urine

Une simple analyse de sang ou d'urine devrait bientôt permettre de détecter la signature génétique d'un cancer. Une aide précieuse pour dépister certaines tumeurs et adapter les traitements.



L'analyse d'une goutte de sang pourrait permettre de détecter une éventuelle récurrence de cancer ou encore des résistances à certains traitements. C'est l'espoir suscité par le travail de chercheurs français.

Thinkstock

À un stade précoce de cancer, le sang et les urines du patient contiennent de l'ADN tumoral qui provient de cellules cancéreuses mortes. Mais cet ADN est en quantité souvent trop faible pour être détecté par des méthodes classiques. C'est pourquoi des chercheurs du CNRS, de l'Inserm et des universités de Paris V et Strasbourg ont mis au point une méthode de détection de l'ADN tumoral dans des gouttelettes de sang d'à peine quelques picolitres (un millionième de litre). Testée avec succès sur des cellules tumorales cultivées en laboratoire, cette méthode a permis de révéler la présence – même sur des quantités infimes d'ADN tumoral – de mutations dans

des gènes impliqués dans le cancer du côlon ou certaines leucémies. « Cette technique est basée sur l'utilisation de molécules fluorescentes qui se lient spécifiquement à certains gènes. Elle devrait permettre de visualiser rapidement des gènes cibles présents même en très petite quantité dans des échantillons sanguins », explique Valérie Taly, chercheuse au CNRS. Reste maintenant à valider ces travaux avec des échantillons cliniques issus de patients. En jeu : la détection précoce de récurrences ou encore des résistances à certains traitements. Pour la cancérologie, ce sera alors un outil très utile pour élaborer un suivi personnalisé de la maladie et adapter au mieux le traitement. ■

Mieux diagnostiquer le cancer du pancréas

Une équipe allemande vient de tester une nouvelle méthode d'imagerie qui permet un diagnostic plus précoce d'une forme de cancer du pancréas.

L'adénocarcinome ductulaire du pancréas est un cancer associé à un très mauvais pronostic : moins de 5 % des patients survivent cinq ans après le diagnostic. En cause, un diagnostic souvent établi très tardivement, bien que ce cancer soit majoritairement familial. Il est donc généralement trop tard pour retirer chirurgicalement la tumeur car elle est trop grosse.

Or on estime qu'un dépistage précoce, lorsque la tumeur est inférieure à 2 cm, permettrait à 78 % des patients de survivre dans les quatre ans qui suivent le diagnostic ! À ce jour, aucune méthode diagnostique précoce n'est satisfaisante. Pourtant, les travaux de chercheurs munichois pourraient bien redonner de l'espoir : ils ont mis au point une méthode basée sur le ciblage moléculaire. En d'autres mots, ils ont développé des petites molécules fluorescentes qui ne se fixent que sur les cellules spécifiques du stade précoce de ce cancer. Ensuite, ils utilisent une petite sonde microscopique placée directement au contact du pancréas pour détecter cette fluorescence. Chez la souris, cette méthode s'est révélée très efficace pour détecter les lésions précoces typiques de ce cancer du pancréas. Si elle est confirmée chez l'homme, elle pourrait être adaptée pour détecter d'autres types de tumeurs.

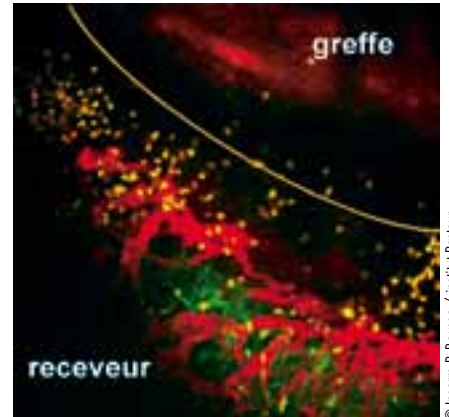
Rejet de greffe

Une chorégraphie cellulaire

Grâce à une technique originale de microscopie, des chercheurs français ont pu filmer pour la première fois les cellules impliquées dans le rejet de greffe.

Quels sont les mécanismes immunitaires en jeu lors d'une greffe d'organe? Pour le savoir, des chercheurs français ont utilisé une technologie de microscopie très puissante permettant de filmer les cellules en mouvement, pour étudier une greffe de peau effectuée chez une souris. Le film qu'ils ont réalisé révèle l'existence d'un mécanisme jusqu'alors inconnu : certaines cellules du système immunitaire du receveur qui atteignent le greffon sont ensuite

capables d'effectuer le trajet retour vers les ganglions pour y présenter les antigènes du greffon aux cellules immunitaires tueuses, appelées lymphocytes. Grâce à ce flux continu, l'armée de lymphocytes chargés de détruire de manière ciblée le greffon est constamment stimulée. Ces travaux soulignent ainsi l'intérêt thérapeutique que pourrait présenter la mise au point de traitements antirejet fondés sur le blocage du flux aller-retour de ces cellules. ■



L'armée de lymphocytes (jaune) est chargée de détruire de manière ciblée le greffon. Elle se masse près des vaisseaux sanguins (rouge) du receveur avant de pénétrer dans la greffe.

© Inserm P. Bousso / Institut Pasteur

Maladie rare

Le lait de vache mis en cause dans une maladie rénale rare

L'albumine bovine, une protéine du lait de vache et de certains laits industriels, serait la cause d'une maladie rare du rein chez l'enfant de moins de 5 ans. Difficile à traiter, il s'agit de la glomérulonéphrite extramembraneuse : une maladie rénale fréquente chez l'adulte mais rare chez les enfants. Elle peut conduire à une insuffisance rénale et nécessiter le recours à la dialyse ou à la greffe de rein. En cause, la formation d'un « complexe » entre des *antigènes* et les anticorps produits par le système immunitaire du malade. Lorsque ce complexe se dépose dans le rein, il conduit à sa destruction progressive. Parmi les responsables ont déjà été identifiés des antigènes



Life in view/SPL/Photo

La glomérulonéphrite extramembraneuse est une maladie rénale rare chez les enfants de moins de 5 ans. Elle peut cependant nécessiter le recours à la dialyse ou à la greffe de rein. Ici, un enfant en unité de dialyse pédiatrique.

dits « endogènes » (fabriqués par l'organisme) ou « exogènes » (virus, bactérie, etc.). À l'hôpital Tenon (Paris), l'équipe du Pr Pierre Ronco et de

Hanna Debiec vient de découvrir que chez l'enfant cette maladie peut aussi être provoquée par l'albumine bovine, une protéine présente notamment dans le lait de vache. La responsabilité de cette substance a déjà été soupçonnée dans d'autres maladies *auto-immunes*. Chez les tout-petits, l'environnement peu acide de l'estomac ou la barrière intestinale pas encore mature pourrait laisser passer l'albumine dans le sang. Celle-ci s'y retrouverait alors sous une forme non digérée, et induirait la production d'anticorps se déposant avec l'albumine sur la paroi des capillaires du rein. Cette découverte suggère que d'autres substances alimentaires pourraient être impliquées dans le développement de cette maladie rénale. ■

Antigène : corps étranger (virus, bactérie...) ou identifié comme étranger par l'organisme, reconnu par des anticorps ou des cellules du système immunitaire.

Auto-immune : se dit d'une maladie liée au développement d'une réaction de défense immunitaire de l'organisme contre ses propres constituants.

300 000 €

La Fondation a attribué ce financement en 2011 à Alexander Fleischmann pour l'aider à installer son équipe.

ALEXANDER FLEISCHMANN,

RESPONSABLE D'ÉQUIPE AU SEIN DU CENTRE INTERDISCIPLINAIRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE (CIRB) AU COLLÈGE DE FRANCE (PARIS).

Une question de bon sens



©Andia

**LES DATES CLÉS
DE SA CARRIÈRE**

- **1988-1996** : études de biochimie (universités de Graz et de Vienne, en Autriche) et de musique (conservatoire de Graz et Université du Pacifique, à San Francisco, aux États-Unis)
- **1997-2000** : obtention d'un doctorat en biochimie et génétique, université de Vienne
- **2001-2006** : post-doctorat en neurosciences, Université de Columbia, à New York (États-Unis)
- **2006-2010** : assistant de recherche au département de neurosciences, Université de Columbia, à New York
- **Depuis janvier 2011** : responsable d'équipe au Centre interdisciplinaire de recherche en biologie (CIRB) du Collège de France, à Paris

Après dix ans aux États-Unis, c'est en France qu'Alexander Fleischmann a décidé de poursuivre ses recherches sur le rôle du sens olfactif dans certaines maladies. Rencontre.

Alexander Fleischmann étudie les neurosciences depuis plus de quinze ans. D'abord en Autriche, d'où il est originaire, puis aux États-Unis. « J'ai longtemps hésité entre une carrière dans la musique et une carrière dans la recherche », raconte-t-il. Finalement, ce sera la science, qui le fascine et le fait avancer. Pendant ses études à New York, son mentor est Richard Axel, Prix Nobel de médecine en 2004 et grand spécialiste du système olfactif. D'où la question sur laquelle se penche notre chercheur autrichien : « Quel est l'impact de l'odorat sur le système nerveux ? ». Voilà, résumé très simplement, l'objet de ses recherches. Depuis janvier, ce « jeune » chercheur de 41 ans est à la tête d'un groupe de recherche sur

la perception sensorielle, au sein du Centre interdisciplinaire de recherche en biologie du Collège de France, à Paris. « Nous nous intéressons aux propriétés des circuits neurologiques qui jouent un rôle pour le traitement de l'information olfactive », explique le scientifique. Après les premiers mois consacrés à la mise en place du laboratoire et des recherches préparatoires, de nouvelles expériences chez les souris sont prévues à partir de septembre. L'approche est interdisciplinaire : elle inclut de la génétique moléculaire, de l'imagerie cérébrale et des expériences comportementales. Son équipe, bientôt composée de quatre personnes, a déjà constaté qu'une perturbation de l'odorat chez les souris pouvait

provoquer de l'anxiété. « L'idée, c'est de comprendre pour ensuite pouvoir aider », note Alexander Fleischmann. « Nous espérons que les résultats de ces recherches pourront être appliqués dans de nombreuses maladies, notamment dégénératives comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson. » Des déficits olfactifs apparaissent en effet chez les patients atteints de maladies neurodégénératives. Pour son projet, il vient de recevoir une aide de 300 000 euros, sur deux ans, dans le cadre d'un nouveau programme de la Fondation dénommé « Amorçage de jeunes équipes ». Le but : apporter un premier soutien à de jeunes chercheurs pour les aider à installer leur équipe en France. Alexander Fleischmann aurait pu rester outre-Atlantique. « Mais il se passe des choses excitantes à Paris dans le domaine de la science », s'enthousiasme-t-il. Et il compte bien en faire partie. ■

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

Maladie de l'intestin

« Les femmes sont-elles plus sujettes aux MICI ? Existe-t-il un lien avec le cycle hormonal ? »

M^{me} M.-L.J. (Paris) par courrier.

Hommes et femmes ne sont pas également touchés par les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et la proportion d'hommes et/ou de femmes concernés varie en fonction de l'âge.

Des études d'épidémiologie descriptive sur la population générale ont permis de s'en rendre compte. Ainsi, dans la maladie de Crohn, chez les enfants et les adolescents, ce sont surtout les garçons qui sont atteints, puis entre 17 et 50 ans, le sex-ratio s'inverse et les femmes sont 20 % de plus à être touchées que les hommes. Pour la rectocolite hémorragique, il semble que ce soit l'inverse : un peu plus de filles avant 20 ans et, au-delà, davantage de garçons. Il est difficile d'expliquer ces variations. Indiscutablement, les hormones féminines jouent un rôle dans les MICI comme, d'ailleurs, dans d'autres maladies chroniques inflammatoires (rhumatismale, thyroïdienne...).

Chez les femmes atteintes de

la maladie de Crohn, l'effet des hormones est ainsi très discuté. Il semble qu'elles jouent un rôle même s'il reste sûrement négligeable. On sait par exemple qu'il existe un risque plus important de poussée de la maladie après l'accouchement, lors de la chute hormonale. Mais, paradoxalement, la prise d'hormones type œstrogènes, progestatifs et THS (traitement hormonal substitutif), augmente elle aussi le risque de développer la maladie. Ce risque accru est cependant moins fort lorsqu'il s'agit de pilules microdosées. Les contraceptifs oraux ne sont donc pas contre-indiqués chez les femmes touchées par la maladie de Crohn ; ils sont même indispensables lorsqu'on leur prescrit certains traitements incompatibles avec une grossesse. Enfin, de façon plus générale, il ne faut pas négliger le fait que n'importe quelle femme, en période de règles, connaît quelques désagréments digestifs, de type ballonnements et constipation. Il est donc tout à fait normal



GARO/PHANIE

que celles atteintes de MICI se sentent plus gênées durant ces périodes.

Merci au D^r Corinne Gower-Rousseau, gastroentérologue et épidémiologiste au CHRU de Lille

Lire le dossier en page 13 « Maladies inflammatoires de l'intestin : entre souffrance et tabou »

Maladies neurodégénératives

« Existe-t-il des études à grande échelle montrant que la metformine réduit le risque de maladie d'Alzheimer chez les diabétiques? » M. P. K. (Isère) par courrier

« Nous avons publié en février 2011 les résultats d'une étude menée pendant huit ans auprès de 127 000 personnes de plus de 50 ans sur le risque de démence lié au diabète de type 2 et l'impact du traitement par la metformine sur ce risque.

Comparé aux patients non-diabétiques, le risque de démence est multiplié par 2,4 chez les diabétiques de type 2 non traités et par 1,7 chez les diabétiques de type 2 traités à la metformine.

En limitant l'hyperglycémie, la metformine semble lutter contre les complications vasculaires et neurodégénératives du diabète, mais peut-être agit-elle aussi directement sur le système nerveux central. Nous n'avons pas étudié l'effet du régime alimentaire et de l'exercice, mais nous pensons qu'ils jouent également un rôle important car ceux-ci potentialisent l'action de la metformine. Toutefois, nous restons prudents quant à l'interprétation de ces résultats car il s'agissait d'une

étude prospective de cohorte, où tous les facteurs comme le poids, le statut glycémique, le mode de vie, les antécédents, etc. n'étaient pas pris en compte. Des études cliniques complémentaires devront être menées. »

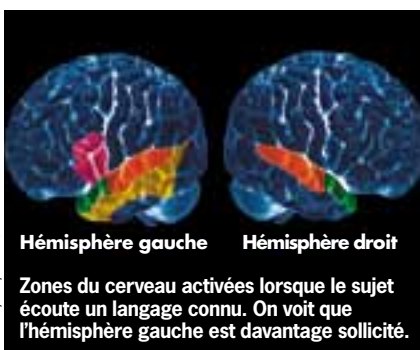
Merci au Pr Mark Wahlqvist, auteur de l'article *Incidence of Dementia is Increased in Type 2 Diabetes and Reduced by the Use of Sulfonylureas and Metformin* paru dans le *Journal of Alzheimer's Disease* en 2011.

Dyslexie

« Vous soutenez des travaux sur la dyspraxie¹. En soutenez-vous aussi sur la dyslexie ? » M^{me} N.M. par mail

« Effectivement, nous avons récemment attribué une aide de 31 200 euros à Benjamin Morillon, jeune chercheur

effectuant une thèse au sein du laboratoire de Neurosciences cognitives de l'École normale supérieure, à Paris. Les fonctions du langage étant principalement gouvernées par l'hémisphère gauche du cerveau, Benjamin Morillon cherche à comprendre l'origine de ce traitement asymétrique de la parole. Selon une hypothèse de chercheurs américains, cette asymétrie dans le traitement de la parole viendrait des cortex auditifs – les parties du cerveau qui analysent les informations auditives –, qui sont eux aussi asymétriques. Le cortex



ZEPHYR/SPL/PHANIE

auditif droit serait adapté aux séquences sonores longues (300 millisecondes), de la taille d'une syllabe (composée d'un ou plusieurs *phonèmes*). Le cortex auditif gauche traiterait quant à lui les séquences plus courtes (50 ms), de la taille d'un phonème. Benjamin Morillon a déjà pu

montrer que, chez des sujets sains, les phonèmes jouent un rôle important dans l'acquisition du langage, qui sollicite donc davantage l'hémisphère gauche de notre cerveau. Lui-même et ses collègues étendent actuellement leurs travaux à des personnes souffrant de dyslexie pour savoir si leur déficit provient d'un problème de traitement des phonèmes et/ou des syllabes. Et donc comprendre le rôle des hémisphères gauche et/ou droit dans l'acquisition du langage.

1. Cf. *Recherche & Santé* n° 127, p. 25. La dyspraxie est un défaut d'automatisation des gestes et/ou de coordination visuelle et motrice.

Phonème : la plus petite unité distinctive que l'on puisse isoler en segmentant le langage parlé. Le français se compose ainsi de 36 phonèmes ([i], [é], [è], [a], [â], [e], [u], [ou], [on], [an]...).

MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN : ENTRE SOUFFRANCE ET TABOU

Souvent dissimulées par les malades, parfois encore ignorées par la médecine de ville, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin étaient, encore récemment, difficilement prises en charge. Heureusement, l'arrivée de nouveaux médicaments grâce au développement de la recherche redonne de nouveau l'espoir.



**Dossier parrainé par le
Pr Jean-Pierre Hugot,**

pédiatre gastro-entérologue, directeur de l'unité Inserm 843 « Inflammation intestinale pathologique chez l'enfant », rattachée à l'université Paris-VII et à l'hôpital Robert-Debré.



1 personne sur 1 000 serait concernée par la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique (RCH).

Douleurs abdominales, diarrhée ou constipation, envies répétées d'aller aux toilettes, ballonnements, gaz, fatigue générale... Ces symptômes, lorsqu'ils sont passagers, font partie des petits désagréments que nous ressentons tous de temps en temps. Mais lorsqu'ils font partie intégrante du quotidien, ils altèrent considérablement la qualité de vie. Les patients concernés sont atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ou MICI (prononcer [miki]). Ces maladies invalidantes peuvent avoir des conséquences importantes sur l'état général. Plus ou moins liées à notre mode de vie occidental, ces MICI sont de plus en plus étudiées par les chercheurs. Leur origine est mal connue. On suppose actuellement qu'elles traduisent une réponse anormale des défenses immunitaires de l'intestin vis-à-vis des composants de la flore bactérienne, survenant chez des individus génétiquement prédisposés. À cause de *l'inflammation chronique* et des mécanismes immunitaires qu'elles mettent en jeu, les MICI s'apparentent à d'autres maux modernes, en apparence très éloignés, comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou la sclérose en plaques. Elles bénéficient, comme ces dernières, des récentes avancées dans le domaine de la biothérapie. ●●

Inflammation : la réaction inflammatoire est l'un des modes de réponse les plus fréquents de l'organisme face à une agression qui peut être infectieuse (bactérienne, virale, parasitaire), tumorale, liée à une maladie auto-immune, à un traumatisme physique, etc. Elle se traduit par des symptômes qui peuvent être variables : douleurs, rougeur, tuméfaction, etc.

Inflammation chronique : inflammation de durée prolongée, due à la persistance du ou des facteurs d'agression. Elle peut suivre l'inflammation aiguë ou débiter de façon insidieuse sous forme d'une réponse de faible intensité, souvent asymptomatique. L'agent agresseur persiste soit parce qu'il ne peut être détruit, soit parce que le système immunitaire se dérègle (maladie auto-immune chronique).



Radiographie de l'abdomen d'un patient atteint de rectocolite hémorragique. L'inflammation est révélée par l'aspect anormal de la muqueuse à gauche (couleur foncée).

Enquête sur une épidémiologie variable

« Depuis 1988, dans le nord-ouest de la France, l'incidence de la maladie de Crohn a explosé chez les moins de 20 ans. Depuis 2000, elle est en moyenne autour de 7 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants pour l'ensemble de la population, toutes classes d'âge confondues, mais atteint 11 personnes sur 100 000 chez les moins de 20 ans. Dans le cas de la rectocolite hémorragique, la fréquence de la maladie est plus stable, autour de 4 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants », décrit le Dr Corinne Gower-Rousseau, gastro-entérologue et épidémiologiste au CHRU de Lille. Si une prédisposition génétique a clairement été identifiée, la part des facteurs de risque environnementaux, en dehors du tabac, est plus floue. « Le mode de vie occidental est clairement impliqué, mais on ne sait si c'est l'alimentation et "son occidentalisation", la pollution, l'exposition à certaines infections durant l'enfance ou au contraire une hygiène trop importante qui modifierait la réponse immunitaire... Les hypothèses sont très nombreuses », déclare la chercheuse.

Le système digestif

Il assure la digestion des aliments pour en extraire les **nutriments**, puis permettre l'évacuation des déchets.

1. Digestion

Bouche

Première transformation mécanique (mâchage) et chimique (salive) des aliments.

Œsophage

Estomac

Milieu très acide (pH=2) et théoriquement stérile.

Grâce aux muscles et aux sucs gastriques (acides), le bol alimentaire (aliments mâchés, mêlés de salive, prêts à être digérés) est transformé en matière plus ou moins liquide.

Foie et pancréas

Ces deux organes assistent la digestion. Le foie favorise la solubilisation puis l'absorption des lipides. La bile qu'il produit tamponne l'acidité gastrique. Le pancréas sécrète quant à lui des fluides (sucs pancréatiques) dans le duodénum.

Duodénum

Il reçoit les sécrétions, telles la bile et les sucs pancréatiques, qui dégradent des molécules complexes (protéines, lipides, sucres) en éléments plus petits capables d'être absorbés par l'intestin grêle.

Nutriments : éléments nutritifs, composés organiques et minéraux, issus de la digestion des aliments.

2. Absorption

Intestin grêle

Milieu peu acide (pH=6), flore développée.

À travers la paroi intestinale, les nutriments (issus de la digestion des aliments) passent progressivement dans le sang.

3. Gestion des déchets

Gros intestin, ou côlon

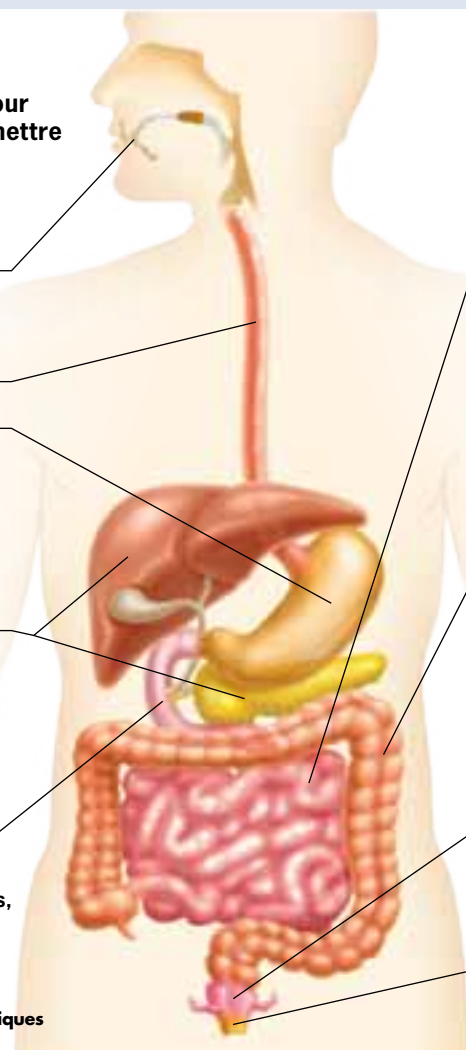
Milieu peu basique (pH=8), flore très importante.

Les bactéries dégradent les nutriments non absorbés, en particulier les fibres alimentaires. L'eau et certains sels minéraux dissous dans l'eau sont réabsorbés, contribuant à la formation de matières fécales solides.

Rectum

Partie terminale du côlon impliquée dans les mécanismes de l'émission de la selle (défécation).

Anus



Illustrations : Sylvie Dessert

... Une paroi digestive dégradée

Parmi les deux principales maladies inflammatoires chroniques de l'intestin figurent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH) qui concerneraient une personne sur 1000 en France.

« Elles se caractérisent par des zones d'inflammation chronique de la paroi digestive. Des phases d'activité d'intensité variable, appelées poussées, alternent avec des périodes de rémission », décrit le Pr Franck Carbonnel, de l'hôpital Bicêtre (Val-de-Marne). Les MICI peuvent être diagnostiquées à tout âge de la vie mais on constate un pic d'incidence entre 20 et 30 ans (voir encadré ci-contre). Schématiquement, on considère qu'un tiers des malades a des poussées modestes, un tiers a des poussées

un peu plus importantes et le dernier tiers ne connaît jamais de rémission. C'est chez les adolescents que l'on retrouve les formes les plus sévères et les plus évolutives. Dans ce cas, le retentissement sur la croissance est important.

« Dans la maladie de Crohn, n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus, peut être touché. Mais le plus souvent il s'agit de la partie terminale de l'intestin grêle et du côlon (voir schéma ci-dessus). Les lésions inflammatoires sont profondes et peuvent être à l'origine d'occlusion ou de perforation, explique le Pr Carbonnel. Dans le cas de la rectocolite hémorragique, les lésions sont plus superficielles et exclusivement situées au niveau du côlon et du rectum. Elles provoquent des hémorragies, d'où la présence de sang dans les selles. »

•••



Consultation au service hépato-gastro-entérologie à l'hôpital Saint-Louis, à Paris. Le professeur montre les résultats de son endoscopie à la patiente.

●●● Dans la maladie de Crohn, les symptômes diffèrent selon la localisation des lésions. « Ils peuvent être très différents d'un malade à l'autre, précise le Pr Jacques Cosnes, de l'hôpital Saint-Antoine (Paris). Douleurs abdominales, diarrhée avec ou sans émission de sang, atteinte de la région anale (fissure, abcès). Une altération de l'état général accompagne souvent les poussées : fatigue, manque d'appétit, amaigrissement, fièvre. Parfois certaines poussées s'accompagnent de manifestations extra-intestinales : articulaires

(arthrites), cutanées ou oculaires. Cela concerne environ un tiers des malades au moins une fois au cours de l'évolution de la maladie. »

Évolution et facteurs de risque : l'incertitude

Le diagnostic des MICI repose sur un faisceau d'arguments cliniques (examens sanguins, *coloscopie*, radiographie...). Dans certains cas, malgré la pratique d'examens complémentaires, le diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et la RCH ne peut être posé lors de la première poussée. C'est l'évolution des symptômes qui permet alors de trancher. Or l'évolution est imprévisible et ce n'est qu'au fil du temps qu'on peut distinguer les patients dont les poussées sont espacées de ceux dont les poussées sont plus rapprochées.

« La génétique joue un rôle important dans l'apparition des MICI, même si ce ne sont pas des maladies héréditaires au sens classique du terme », explique le Pr Carbonnel. Les études génétiques ont mis au jour de nombreux gènes de susceptibilité. Elles ont d'ailleurs permis de mieux comprendre les voies immunitaires et inflammatoires impliquées dans ces maladies. Du côté des facteurs de risque environnementaux (voir encadré p. 14), les pistes sont nombreuses et se précisent grâce aux travaux de recherche en épidémiologie. Une certitude pour l'instant, le rôle du tabac : alors qu'il est clairement un facteur de risque dans la maladie de Crohn, étrangement, il joue un rôle protecteur contre la RCH.

Coloscopie : examen pratiqué sous anesthésie générale qui consiste à introduire, par l'anus, un tube fin et souple muni d'un système optique, afin d'examiner les parois internes du côlon.

La colopathie fonctionnelle enfin reconnue

Colite spasmodique, syndrome de l'intestin irritable... Au fil des ans, différents noms se sont succédé pour cette maladie en mal de reconnaissance. Pourtant les symptômes sont bien réels : douleurs digestives chroniques avec modifications du transit (diarrhée et/ou constipation) souvent responsables d'une altération de la qualité de vie. « Chez deux patients sur trois, on retrouve une *hypersensibilité viscérale*. Des phénomènes de micro-inflammation (petites inflammations très localisées) et un déséquilibre de la flore digestive sont aussi impliqués, ainsi que des anomalies dans l'intégration des messages douloureux au niveau de la moelle épinière ou du cerveau », explique le Pr Sabaté, gastro-entérologue à l'hôpital Louis-Mourier (Colombes). En France, la recherche sur cette maladie se développe. Si les traitements et/ou les mesures hygiéno-diététiques ne guérissent pas la maladie, ils en diminuent les symptômes.

Hypersensibilité viscérale : perception exagérée de l'activité des intestins, avec d'intenses douleurs.



Chirurgie digestive. Ablation du côlon sigmoïde (colectomie) sous cœlioscopie.

B. BOISSONNET/BSIP

Des traitements en pleine évolution

Aujourd'hui, rien ne permet de guérir les MICI, mais il existe différents moyens de traiter les symptômes et d'améliorer la qualité de vie. « *La méthode classique pour la maladie de Crohn consiste à prescrire d'abord des corticoïdes (anti-inflammatoires puissants) lors des poussées. Si cela n'est pas efficace ou si un traitement de fond est nécessaire, on opte pour différents immunosuppresseurs* », décrit le Pr Jean-Frédéric Colombel, du CHRU de Lille (Nord). Disponibles depuis une dizaine d'années, « *les biothérapies sont données le plus souvent en 3^e intention pour diminuer l'inflammation* ». Une intervention chirurgicale est parfois nécessaire, pour supprimer une partie de l'intestin lorsqu'une complication survient ou que la maladie ne répond plus au traitement. ●●●

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

Biothérapie : approche basée sur l'utilisation de molécules du vivant, de cellules voire de tissus, à des fins thérapeutiques. Dans le cas des MICI, il s'agit d'anticorps créés par génie génétique.

Interview

Pr Jean-Frédéric Colombel,

GASTRO-ENTÉROLOGUE
AU CHRU DE LILLE



Quelles sont les stratégies thérapeutiques actuelles ?

Nous proposons d'abord aux malades des molécules moins puissantes mais qui comportent moins d'effets indésirables sévères puis, s'il n'y a pas d'amélioration des symptômes, nous nous orientons graduellement vers des médicaments plus puissants comme les biothérapies. De nombreuses études visent à en découvrir de nouvelles. Depuis quelques années, nous travaillons sur d'autres tactiques qui consistent à administrer dès le départ le médicament le plus puissant et à passer ensuite à des doses réduites et/ou à un médicament moins puissant. L'objectif est d'éviter des lésions irréversibles au niveau de la paroi intestinale et de réduire les actes chirurgicaux.

Les MICI sont-elles comparables à d'autres maladies inflammatoires chroniques ?

Les MICI sont par définition inflammatoires et chroniques, c'est aussi le cas de la polyarthrite rhumatoïde, qui attaque peu à peu les articulations, ou du psoriasis qui est à l'origine de lésions de la peau. Autres points

communs de toutes ces maladies, elles mettent en jeu des perturbations du système immunitaire. Ainsi, nous suivons de près les recherches dans le domaine de la rhumatologie ou de la dermatologie. Par ailleurs, dans ces trois domaines se pose la question de la prise de médicaments tout au long de la vie, et donc des risques associés : effets secondaires, phénomènes de résistance...

Pourquoi la France est-elle en pointe dans ce domaine ?

Il y a une vingtaine d'années a été fondé le Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID). Il rassemble aujourd'hui un très grand nombre de chercheurs de différentes générations qui mènent activement plusieurs essais cliniques, et ce avec le souci de rester indépendants par rapport à l'industrie pharmaceutique. Les chercheurs étrangers saluent le dynamisme et l'expertise du GETAID.

Pour en savoir plus
Le site du GETAID :
www.getaid.org

Un véritable écosystème digestif

Chacun d'entre nous héberge, dans son intestin, des milliers de milliards de bactéries ! Sans elles, impossible de digérer correctement ou d'entretenir de bonnes défenses immunitaires.



DAVID M. PHILLIPS/BSIP

Vue en coupe de la muqueuse digestive (marron), des villosités (vert) et des bactéries (jaune) dans le tube digestif.

DE QUOI EST COMPOSÉE LA FLORE DIGESTIVE ?

Elle comporte cent mille milliards de bactéries, dix fois plus que le nombre de cellules de notre corps ! On dénombre un millier d'espèces différentes. Dans l'estomac, il n'y a que très peu de bactéries, car le milieu est bien trop acide (pH=2). Puis, à mesure que le pH se « normalise » et que le transit intestinal ralentit, on trouve plus de bactéries. On en retrouve un peu dans l'intestin grêle : parfois il peut y avoir une colonisation excessive d'où des symptômes digestifs. Mais, la flore est surtout importante dans le côlon et atteint son pic à la fin du tube digestif et dans la matière fécale.

QUEL RÔLE A-T-ELLE ?

- **Digestion** : en dégradant les protéines, lipides et fibres que notre corps est incapable de digérer, la flore nous permet de récupérer de l'énergie ainsi que des nutriments et vitamines essentiels. Mais c'est aussi elle qui, à travers la fermentation, produit des substances volatiles et donc, provoque gaz et ballonnements.

- **Protection** : cette flore empêche les bactéries pathogènes de se développer ;

elle stimule et entretient régulièrement le système immunitaire de la muqueuse digestive (voir illustration ci-contre).

- **Maturation** : la présence de la flore est essentielle à la maturation des tissus qui composent l'intestin, allant des villosités intestinales (voir illustration) en contact avec la lumière jusqu'aux vaisseaux et capillaires sous-jacents.

- **Synthèse** : la flore intestinale est source de plusieurs vitamines importantes pour l'organisme comme la vitamine K qui sert à la coagulation.

EST-ELLE SPÉCIFIQUE DE CHAQUE INDIVIDU ?

La flore intestinale permet aussi de différencier les individus. De même qu'il

existe des groupes sanguins, il existerait trois groupes d'individus distincts par leur flore intestinale, selon la nature des bactéries contenues dans leur tube digestif mais aussi de leur patrimoine génétique. On parle ainsi de trois signatures bactériennes intestinales. Ces recherches ouvrent la voie à de nombreuses perspectives d'applications dans le domaine de la nutrition et de la thérapie du diabète ou de l'obésité.

EST-ELLE IMPLIQUÉE DANS CERTAINES MALADIES ?

Dans l'obésité et certaines pathologies comme les MICI, des recherches ont montré que la flore bactérienne des malades est différente de celles de personnes saines. Mais pour l'instant rien ne permet de dire s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la maladie. Une étude récente chez la souris a même montré un lien entre l'état de la flore digestive et la réponse au stress, là aussi sans savoir si cet état est la cause ou la conséquence du stress.

COMMENT INFLUER SUR CETTE FLORE ?

- **Les aliments et habitudes alimentaires** ont une influence sur la composition de la flore intestinale (car notre alimentation apporte des

●●● Pour la rectocolite hémorragique, les anti-inflammatoires de première intention sont les aminosalicylés. « Ensuite la pyramide est la même : une ascension thérapeutique avec des corticoïdes puis des immunosuppresseurs, si besoin ». On est parfois amené à proposer aux malades une intervention chirurgicale qui consiste à enlever tout le côlon et le rectum. Cette intervention guérit en théorie la maladie mais n'est pas sans conséquence sur la qualité de vie (risque d'incontinence anale et de baisse de fertilité chez les femmes). D'autres stra-

tégies thérapeutiques sont apparues récemment (voir encadré p. 17).

Peu développées jusqu'à il y a quelques années, la recherche autour des MICI s'amplifie, en lien avec celle menée sur d'autres maladies inflammatoires. Le développement de nouvelles biothérapies, une meilleure compréhension des mécanismes immunitaires et inflammatoires en jeu, l'identification de facteurs de risque environnementaux majeurs... Les enjeux sont nombreux tant pour les scientifiques que pour les malades. ■

bactéries) mais aussi et surtout sur la fonction de cette flore (par exemple, en mangeant des fibres, on nourrit la flore bactérienne et on facilite la fonction digestive).

- **Les prébiotiques** sont « bons »

pour la flore. Ce sont des substances présentes dans l'alimentation qui favorisent le développement de certains groupes de bactéries de la flore digestive.

- **Les probiotiques** sont des micro-organismes vivants apportés naturellement ou artificiellement. On les trouve notamment dans certains produits laitiers fermentés. Ils pourraient avoir des effets bénéfiques sur notre organisme.

De nombreuses recherches sont en cours pour déterminer l'intérêt des prébiotiques et des probiotiques dans la prise en charge des maladies digestives.

LA BACTÉRIE E. COLI EST-ELLE DANGEREUSE ?

Cette année, *Escherichia coli* aura beaucoup fait parler d'elle ! En réalité, sa dangerosité dépend de la souche : certaines sont inoffensives et représentent même des bactéries très courantes dans le système digestif des mammifères, c'est pourquoi on les retrouve très souvent dans les matières fécales. D'autres souches sont extrêmement pathogènes, voire mortelles, et sont à l'origine de diverses infections des systèmes urinaire ou digestif, de méningites ou de septicémies.

Muqueuse digestive : couche de cellules qui tapisse le tube digestif.

Anticorps anti-transglutaminase : protéine présente dans le sang et utilisée par le système immunitaire pour neutraliser la transglutaminase, enzyme normalement impliquée dans le remodelage tissulaire. L'anticorps anti-transglutaminase est le marqueur le plus spécifique du diagnostic de la maladie cœliaque.

Aminosalicylés : médicament anti-inflammatoire agissant directement sur les muqueuses de l'intestin et du côlon.

Corticoïdes : médicaments ayant une action anti-inflammatoire et immunosuppressive.

Gluten, le nouvel ennemi public n°1 ?



VOISIN/PHANIE

Les régimes sans gluten sont à la mode. Comme le gluten est présent dans la plupart des céréales, s'en priver revient à se priver de pain, de pâtes, de gâteaux, de semoule ainsi que des plats industriels qui contiennent très souvent de la farine. Les produits sans gluten sont de plus en plus nombreux sur les rayons des supermarchés. Mais à qui s'adressent-ils ? « *L'intolérance au gluten, appelée aussi maladie cœliaque, concernerait environ 1 % de la population, mais seuls 10 à 20 % des malades ressentent des symptômes : diarrhées, amaigrissement, douleurs abdominales, anémie, carences nutritives... L'intensité de ces symptômes est très variable d'un malade à l'autre* », décrit le Pr Christophe Cellier de l'Hôpital européen Georges-Pompidou, à Paris. En l'absence de traitement efficace, l'éviction complète du gluten est la seule mesure thérapeutique. Pour toute autre personne non atteinte par la maladie, supprimer le gluten de l'alimentation ne sert absolument à rien !

« *L'intolérance au gluten est une maladie auto-immune : le propre système immunitaire du malade produit une inflammation chronique qui détruit les entérocytes, les cellules de l'intestin grêle en charge de l'absorption des nutriments et de leur passage dans la circulation sanguine, d'où des problèmes de malabsorption. Le diagnostic repose sur l'identification dans le sang d'anticorps anti-transglutaminase et de lésions intestinales* », explique le Pr Cellier. Il existe des facteurs de prédisposition génétique et de nombreuses hypothèses quant à des facteurs environnementaux potentiels autres que le gluten (infections virales durant l'enfance, régimes alimentaires liés au mode de vie occidental, dérèglement de la flore digestive...).

DIAGNOSTIC

- En cas de symptômes digestifs récurrents de type douleurs abdominales, diarrhée ou constipation chronique, présence de sang dans les selles, amaigrissement inexpliqué, fatigue persistante..., il faut en parler à votre médecin traitant ! Il pourra vous prescrire des examens et vous proposer une prise en charge thérapeutique.
- Le diagnostic des différentes maladies inflammatoires chroniques de l'intestin repose sur quelques examens simples, notamment une prise de sang pour la recherche de marqueurs de l'inflammation. Si nécessaire une coloscopie avec biopsies, pour la détection et l'analyse de lésions digestives, pourra vous être proposée. Lorsqu'on suspecte une maladie cœliaque, on effectuera une détection d'*anticorps anti-transglutaminase* caractéristiques de cette maladie.

Anticorps anti-transglutaminase : protéine présente dans le sang et utilisée par le système immunitaire pour neutraliser la transglutaminase, enzyme normalement impliquée dans le remodelage tissulaire. L'anticorps anti-transglutaminase est le marqueur le plus spécifique du diagnostic de la maladie cœliaque.

À LIRE

- **Guides de la Haute Autorité de santé**
 - Guide patient « Vivre avec une maladie de Crohn »
 - Guide patient « Vivre avec une rectocolite hémorragique »
- Site : www.has-sante.fr



S'ENTRAIDER

- **MICI :**
L'Association François Aupetit (AFA) est une organisation française qui se consacre entièrement au soutien de la recherche sur les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Elle a notamment publié le guide patient « Maman, papa, ma MICI et moi ».
Site : www.afa.asso.fr ou www.vaincrelesmici.fr
MICI Info : 0 811 091 623
La maison des MICI
78, quai de Jemmapes, 75010 Paris
- **Maladie cœliaque :**
L'Association française des intolérants au gluten (AFDIAG) compte environ 6 500 membres. Elle travaille en étroite collaboration avec le GERMIC (Groupe d'étude et de recherche sur la maladie cœliaque).
Site : www.afdiag.fr
AFDIAG
15, rue d'Hauteville, 75010 Paris
Tél. : 01 56 08 08 22
- **Colopathie fonctionnelle :**
L'APSSII est une association de patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable (SII, aussi appelé colopathie fonctionnelle). Elle a pour but d'informer sur la maladie, de promouvoir la recherche, et de permettre aux patients de sortir de l'isolement.
Site : www.apssii.org
APSSII - Secrétariat du P. Sabaté
Service d'hépatogastroentérologie
Hôpital Louis-Mourier
178, rue des Renouillers, 92700 Colombes



Lois de bioéthique : les grands principes réaffirmés

Fin juin, après plusieurs semaines de débat, le Parlement a adopté le projet de révision des lois de bioéthique. Quels en sont les apports ? Interview de **Bernard Bioulac**, conseiller scientifique auprès de l'Institut des sciences biologiques au CNRS.

Quand et pourquoi les lois de bioéthique ont-elles été promulguées ?

Bernard Bioulac : Les premières lois de bioéthique datent de 1994. Face aux avancées rapides de la science sur la connaissance du vivant, l'objectif était d'encadrer la recherche et son application dans tout ce qui concerne l'origine de la vie, l'utilisation du corps humain et les données nominatives. Mais les questions de bioéthique se sont posées bien avant cette date. Dès 1949, la loi Lafay légiférait sur la greffe de cornée. En 1976, les modalités de don et de transplantation d'organes étaient précisées par la loi Caillavet. Sans compter la loi Veil de 1975 sur l'IVG (interruption volontaire de grossesse) qui marque un pas important. En 1988, la mission d'information commune sur la bioéthique, dont j'ai été le président, voyait le jour à l'Assemblée nationale. Elle avait pour but de préparer les premières lois de bioéthique de juillet 1994. Destinées à être révisées régulièrement au regard des progrès de la science, ces lois ont ensuite été modifiées en 2004 et tout récemment en juin dernier.



DR

Que changent les nouveaux textes ?

B. B. : Peu de chose en somme ! Le principe d'anonymat demeure pour le don de gamètes, et la gestation pour autrui (GPA) reste interdite, de même que le transfert post-mortem d'embryon. La recherche sur les cellules souches embryonnaires, sous le contrôle de l'Agence de la biomédecine, est toujours soumise au régime d'interdiction avec des dérogations possibles, mais sans limitation dans le temps désormais. Notons également que le don du vivant est élargi. Il n'est plus limité au conjoint et à la famille directe mais concerne à présent toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif durable avec le patient. Autre nouveauté : la loi précise désormais que les techniques d'imagerie cérébrale ne peuvent être employées qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique, ou dans le cadre d'expertises judiciaires¹.

D'une façon générale, que pensez-vous de la révision de ces lois ?

B. B. : Je me réjouis du maintien de l'anonymat sur le don de gamètes comme de l'interdit sur la GPA. Mais je considère que ces lois manquent d'ambition. Garder le principe d'interdiction pour la recherche sur les cellules souches me semble regrettable. Et je déplore également que le don d'organes ne soit pas soumis tout simplement au principe de consentement présumé, comme le stipulait la loi Caillavet. Il faudra attendre à présent sept ans pour que ces lois soient de nouveau révisées. ■

1. La loi précise que le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité.

Prix de la Fondation

Récompenser des chercheurs d'une valeur inestimable

Comme chaque année, la Fondation a organisé une belle cérémonie, le 4 octobre 2011, pour récompenser d'éminents chercheurs dans diverses disciplines. Créés grâce à la générosité des donateurs, les Prix de la Fondation encouragent les scientifiques à innover encore et toujours, tout en valorisant leur excellence.



© Nock/Le Bar Floréal/Institut Curie



© Photos : DK

Les chercheurs récompensés le 4 octobre 2011 par la Fondation dont Edith Héard, dans la bulle, lauréate du grand Prix de la Fondation.

Haut lieu d'enseignement et de recherche, le Collège de France a accueilli pour la première fois, le 4 octobre 2011, la cérémonie annuelle de remise des Prix de la Fondation pour la Recherche Médicale. Une cérémonie prestigieuse, réunissant plus de 400 personnes. L'événement a été une nouvelle fois l'occasion d'honorer des chercheurs d'exception et de les encourager à poursuivre leurs remarquables travaux, mais aussi d'exprimer la très grande reconnaissance de la Fondation envers ses donateurs!

Leur implication permet en effet à la recherche médicale française de se développer et de se maintenir à la pointe de l'innovation.

D'éminents chercheurs primés

Distinction parmi les distinctions, le grand Prix, destiné à honorer une personnalité scientifique de renommée internationale pour sa contribution exceptionnelle au savoir médical, est revenu cette année à Édith Héard, directrice de l'unité de Génétique et biologie du développement à l'Institut Curie (Paris). Cette récompense vient

couronner la carrière semée de découvertes de cette spécialiste de l'inactivation du chromosome X au cours du développement embryonnaire, étape indispensable à la viabilité de l'embryon femelle. Édith Héard cherche à comprendre les mécanismes de ce phénomène et comment toutes les cellules de l'organisme en héritent, mais aussi comment cette inactivation peut être ponctuellement levée. Ces mécanismes concernent également le développement du cancer durant lequel l'activité de certains gènes peut être modifiée.

Témoignage

Marina Carrère d'Encausse : Pourquoi j'ai accepté de présenter la soirée de remise des Prix de la Fondation.



© Christophe Fillieule

« Mon intérêt à l'égard de la Fondation pour la Recherche Médicale est ancien. Je fais partie des trop rares personnes – à mon goût –, qui comme la Fondation vouent une grande admiration à ceux qui se lancent dans la recherche médicale et s'engagent pour la faire avancer. La qualité de notre médecine leur doit beaucoup, en particulier ces dernières années dans les traitements des cancers ou encore dans les maladies du cerveau. Contrairement à ce qu'on entend, notre pays compte beaucoup de jeunes chercheurs. Bien que leurs moyens soient parfois

insuffisants en France, ils ne partent pas tous à l'étranger ! Notamment grâce au soutien de la Fondation. Chaque fois que l'occasion se présente, je me porte donc volontaire pour mettre en lumière ces chercheurs et valoriser leurs travaux. C'est ce que m'a permis de faire la Fondation en remettant cette année ses Prix. »

Ses travaux devraient donc faire progresser la lutte contre cette maladie. D'autres prix ont également ciblé les cancers, tel le prix Raymond Rosen, créé en sa mémoire par son épouse, et qui a été remis cette année à Laurence Zitvogel, de l'Institut Gustave-Roussy (Villejuif). Reconnue pour ses travaux sur l'immunité en cancérologie, la chercheuse tente actuellement de démontrer l'efficacité d'une stratégie vaccinale chez des patients atteints de cancer du poumon (lire *Recherche & Santé* n° 126, p. 9).

Fidèle à sa volonté de n'oublier aucune maladie, la Fondation décerne également des prix dans d'autres disciplines. Ainsi, le prix Léon Tartois a honoré Anne Durandy pour ses travaux sur un déficit immunitaire héréditaire rare, appelé CSR-D, qui touche un enfant sur 200000 et le rend plus sensible aux infections bactériennes; le prix Camille Woringer a quant à lui récompensé Pier Vincenzo Piazza, directeur du Neurocentre Magendie (Bordeaux), qui cherche à identifier les

mécanismes moléculaires de la vulnérabilité aux drogues.

Des spécialistes reconnus pour leur pédagogie

Si la Fondation a vocation à stimuler le progrès médical, elle n'oublie pas pour autant sa seconde mission, rendre accessible à tous l'information scientifique. Aussi a-t-elle créé deux prix de la communication. Le prix Jean-Bernard rend ainsi hommage à une personnalité du monde scientifique qui a su enrichir par ses exposés le savoir du public en matière de santé; et le prix Claudine Escoffier-Lambiotte, à un journaliste pour son travail d'information sur les sciences de la vie et de la santé. Le premier a été décerné à Willy Rozenbaum, codécouvreur du virus VIH et président du Conseil national du sida; le second à Alain Pérez, journaliste santé au quotidien *Les Échos*.

Il succède notamment à la journaliste et médecin, Marina Carrère d'Encausse, lauréate en 2009, qui a accepté d'être la maîtresse de cette cérémonie (voir témoignage). ■

Les prix

Le grand prix honore une personnalité scientifique de renommée internationale pour sa contribution exceptionnelle à la connaissance médicale.

Les prix scientifiques distinguent des chercheurs qui, à travers l'originalité de leur parcours professionnel, contribuent au progrès de la connaissance et aux avancées de la recherche médicale d'aujourd'hui et de demain.

Les prix de recherche sont destinés à soutenir des recherches spécifiques dans un domaine souhaité par un grand donateur.

Les prix de la communication rendent hommage à une personnalité du monde scientifique et à un journaliste qui ont apporté une contribution de qualité dans l'information du public sur les sciences de la vie et la santé.

La nomination des lauréats

Le lauréat du grand prix est désigné par un jury composé des membres du Comité de la recherche et des trois derniers lauréats dudit prix.

Les lauréats des prix scientifiques ont été sélectionnés par des jurys spécialisés dont les membres appartiennent au Conseil scientifique de la Fondation pour la Recherche Médicale.

Les lauréats des prix de recherche sont désignés par des comités de sélection composés de spécialistes du domaine.

Les lauréats des prix de la communication ont été sélectionnés par un jury composé de personnalités scientifiques et des médias.

Jeunes chercheurs et équipes d'excellence

À l'écoute du terrain pour doper l'innovation

Pour soutenir la recherche, la Fondation a plusieurs leviers d'action. Le premier est son programme « Espoirs de la recherche », qui s'adapte aux besoins financiers des chercheurs pour accélérer les découvertes et lutter contre toutes les maladies. Il ne néglige aucune piste novatrice, qu'elle soit le fait de jeunes chercheurs ou d'équipes d'excellence et, surtout, quelle qu'en soit la discipline.

Comment soutenir en permanence une recherche de qualité sans écarter aucune discipline ni aucune pathologie et en laissant toutes ses chances à l'innovation? Pour relever ce défi, la Fondation a misé sur la souplesse et conçu un outil spécifiquement adapté : le programme « Espoirs de la recherche ». Avec lui, la Fondation est à l'écoute des besoins des chercheurs. Les aides attribuées dans le cadre de ce programme sont accessibles à tous les laboratoires de recherche, quelle que soit leur thématique de travail, avec pour seule exigence « l'excellence ». « Accepter sans distinction toutes les disciplines est pour la Fondation un gage qu'elle ne passera pas à côté des projets les plus susceptibles de mener à des progrès thérapeutiques essentiels », assure Valérie Lemarchandel, directrice des affaires scientifiques. 20 à 25 millions d'euros sont ainsi attribués chaque année à des recherches ambitieuses et novatrices, via ce programme qui, depuis sa création en 2009, a permis la réalisation de 800 recherches.

Une pépinière de talents

En cancérologie, neurosciences, maladies cardiovasculaires ou infectieuses, etc., les financements accordés à travers les différents appels à projets de « Espoirs de la recherche » permettent d'aider ponctuellement – durant un à deux

ans – de jeunes chercheurs.

La Fondation est en effet soucieuse de leur mettre le pied à l'étrier, dès lors que leur projet est solide et prometteur, afin de pérenniser la recherche médicale française.

« Espoirs de la recherche est notre bras armé pour soutenir les jeunes chercheurs. Il est essentiel de s'engager à leurs côtés, de conforter leur formation, car ce sont

eux qui feront les découvertes de demain », analyse Valérie Lemarchandel. Renforçant leur vocation, la Fondation intervient à des moments clés de leur parcours. Elle aide par exemple les doctorants à parfaire leurs travaux en prenant en charge leur quatrième année de thèse. « En biologie, cette année est souvent nécessaire pour obtenir des résultats

Anne Desmazières, post-doctorante à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris), a reçu en 2010 une aide de 110 400 euros.



© DR

« Mes recherches portent actuellement sur les domaines axonaux, et leur altération dans les pathologies du système nerveux comme la sclérose en plaques (SEP). Environ 80 000 personnes souffrent d'une SEP en France et il reste beaucoup à faire pour comprendre cette maladie, afin de la soigner. Grâce au soutien de la Fondation, je vais pouvoir intégrer un laboratoire français, suite à mon post-doctorat effectué en Écosse, pour poursuivre mes travaux et m'investir dans un nouveau projet, toujours en relation avec les pathologies du système nerveux. »

Domaines axonaux : les domaines axonaux sont les segments d'un axone qui jouent un rôle important dans la conduction du signal nerveux. L'axone étant la partie allongée d'une cellule nerveuse (neurone) qui permet de véhiculer les informations de nature électrique vers d'autres cellules.

de qualité. Elle est cruciale pour l'avenir du jeune chercheur, car elle lui permet de devenir autonome dans sa recherche, comme pour le laboratoire qui a misé sur lui », poursuit-elle. Soucieuse de stimuler le dialogue entre les disciplines, la Fondation soutient par ailleurs des étudiants de cursus médical qui souhaitent se lancer dans une thèse de sciences ; ou leurs cadets, en médecine ou en pharmacie, qui effectuent un master 2 recherche. Les post-doctorants ne sont pas en reste puisque le programme « Espoirs

de la recherche » facilite leur intégration dans un laboratoire lorsque, malgré leurs compétences, ils peinent à trouver un contrat public, ou encore les aide à revenir en France lorsqu'ils sont partis à l'étranger.

Un soutien fort et durable

Le programme « Espoirs de la recherche » encourage également le travail d'équipes aguerries. Un tiers de son budget est en effet consacré à environ 25 équipes. Chacune d'entre elles reçoit un financement de 300000 euros sur trois ans et se voit

décerner le label « Équipe FRM » Objectif? Favoriser la réussite de projets collectifs alliant excellence et originalité. « L'idée est d'offrir une bouffée d'oxygène à une équipe en lui apportant des moyens conséquents pour qu'elle puisse se consacrer pleinement à son projet ambitieux », observe Valérie Lemarchandel, qui souligne combien la sélection est rude. À tel point d'ailleurs qu'obtenir le label « Équipe FRM » est devenu un gage de qualité : de l'avis des chercheurs, c'est un levier efficace pour obtenir des fonds d'autres institutions... ■

Elissar Andari, docteur en neurosciences, CNRS-Centre de neurosciences cognitives – UMR 5229 (Bron), a reçu en 2010 une aide de 15 600 euros.



© DR

« J'étudie la neurobiologie de l'autisme. Lors de ma thèse, dont la Fondation a financé la 4^e année, j'ai observé le rôle d'une hormone – l'ocytocine – chez des patients atteints du syndrome d'Asperger. Dans

l'incapacité d'interagir normalement avec autrui, ces patients évitent son regard et ont une perception du monde extérieur centrée sur eux-mêmes. J'ai découvert qu'ils ont un déficit d'ocytocine et qu'en leur faisant inhaler, le contact social s'améliore. Grâce à la Fondation, j'ai pu étudier l'effet de cette hormone sur le cerveau. Ces travaux montrent qu'elle renforcerait le comportement social en diminuant la peur et l'anxiété. L'ocytocine pourrait en tout cas constituer une piste thérapeutique très prometteuse. »

Jérôme Turret, post-doctorant au sein des Laboratoires Michael Smith, Université de Colombie britannique (Vancouver, Canada), a reçu en 2010 une aide de 24 000 euros.



© DR

« Depuis novembre 2010, j'effectue un post-doctorat au Canada où je travaille sur la virulence extra-intestinale de la bactérie Escherichia coli. C'est elle qui est responsable, entre autres, de la majorité des infections urinaires dans le monde. La Fondation a financé deux ans de recherche pour ma thèse

de science et poursuit actuellement son aide pour mon post-doc. Mon souhait est de devenir médecin-chercheur et, grâce à la Fondation, je peux déjà alterner recherche médicale et activités cliniques. Au-delà de l'aspect financier, l'obtention d'une telle aide est très gratifiante car les dossiers sont examinés par les meilleurs scientifiques de France. Il s'agit donc d'une reconnaissance de bon augure pour l'avenir d'un jeune chercheur. »

Midi-Pyrénées

Une région à la pointe de la recherche

Balayant l'ensemble des thématiques de la recherche médicale, la région Midi-Pyrénées conserve un dynamisme exceptionnel qui ne cesse de croître. Elle s'investit notamment dans la lutte contre le cancer.

Recherche en neurosciences, en santé publique, en physiopathologie et en cancérologie, recherche sur les maladies métaboliques et cardiovasculaires... L'une des spécificités de la recherche médicale en Midi-Pyrénées est peut-être justement qu'elle n'en a pas une, mais plusieurs. Elle se montre performante dans l'ensemble des disciplines. À l'Inserm, ces différentes thématiques sont structurées, depuis janvier 2011, en sept unités mixtes de recherche dont trois centres, en partenariat avec l'université Toulouse III-Paul-Sabatier et le CNRS, permettant ainsi d'augmenter la cohérence du potentiel de recherche dans la région.

Des atouts dans toutes les disciplines

« Midi-Pyrénées a de grands atouts, estime Armelle Barelli, qui vient de reprendre la direction de la délégation de l'Inserm après avoir

passé six ans au CNRS. *Toutes les disciplines scientifiques sont représentées, en particulier dans la recherche médicale, à l'exception de la physique nucléaire et corpusculaire – domaine qui peut faire progresser l'imagerie médicale. La région bénéficie également d'un soutien des collectivités territoriales. Grâce à de nombreux contrats de projets État-Région, de grands pôles de compétences et des plateaux techniques ont pu voir le jour, en particulier en biologie.* » Il reste bien sûr encore à soutenir les équipes de recherche dans ces pôles et à continuer d'équiper les plateaux techniques.

Un nouveau pôle de cancérologie

Si elle est compétente dans de nombreux domaines, la région Midi-Pyrénées se distingue

Vos dons en actions
FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

1 494 487 €

C'est le montant total des financements engagés par la Fondation, en 2010, dans des travaux de recherche en région Midi-Pyrénées.



L'Oncopôle de Toulouse, en construction depuis 2010, ambitionne de devenir le leader européen de la recherche contre le cancer (photo prise en août 2011).

pendant par son investissement fort dans la lutte contre le cancer. En mai 2011, un Plan cancer gouvernemental a été adopté, qui a permis notamment de conforter l'excellence des compétences régionales en cancérologie et oncologie. Un des projets majeurs de ce Plan consiste en la création d'un pôle de cancérologie, appelé Oncopôle, né de la réunion de la recherche privée et publique. Ce site de 220 hectares situé au cœur de Toulouse sur l'ancien site de l'usine AZF ambitionne de devenir d'ici à dix ans le leader européen dans son domaine. ■

Chiffres clés

2500 emplois sont consacrés à la recherche médicale dans la région.

4000 personnes travailleront à terme sur le site de l'Oncopôle.

L'université Toulouse III-Paul-Sabatier

spécialisée notamment dans les disciplines de la santé (biologie et médecine).

Rhônes-Alpes

Six nouveaux bénévoles en renfort

Le comité Rhône-Alpes a profité des Journées nationales de la Fondation, organisées en mai dernier, pour accueillir six nouveaux bénévoles.



Les chercheurs de la région Rhône-Alpes, soutenus par la Fondation, ont apporté leur concours aux Journées nationales avec enthousiasme, en mai dernier.

Les « Journées de la Fondation pour la Recherche Médicale » ont été l'occasion pour le Comité régional Rhône-Alpes d'aller à la rencontre d'un public très généreux. « *En Rhône-Alpes, nous nous appuyons sur 30000 donateurs, soit 10 % des donateurs de la Fondation* », explique Pierre Pigeon, président du comité régional. La Fondation a par ailleurs soutenu, en 2010, trente équipes de chercheurs lyonnais pour un montant de 2 millions d'euros, pour des travaux

portant sur les cancers, les maladies infectieuses, les neurosciences, les allergies, les régulations métaboliques. Installés durant toute une journée au cœur de Lyon, les bénévoles du Comité ont pu à la fois remercier les donateurs, et faire connaître les actions de la Fondation. « *En revanche, il ne fut pas question de dons. Ce n'était ni le lieu, ni le moment* », explique Pierre Pigeon. Au programme de cet événement festif et informatif : des concerts

gratuits donnés par des musiciens bénévoles, et un lâcher symbolique de 300 ballons blancs par les chercheurs soutenus par la Fondation. Le comité Rhône-Alpes a profité de l'occasion pour recruter six nouveaux bénévoles, qui ont rejoint ses équipes. Des forces vives salvatrices à l'heure de la rentrée. « *Tous nos projets reposent sur eux* », insiste Pierre Pigeon. Comme par exemple la sensibilisation des notaires, actuellement en cours. « *Les notaires sont les premiers interlocuteurs des personnes désirant faire des donations et des legs. Ils doivent être informés de nos actions* », rappelle Martine, bénévole depuis avril dernier. Autre cible : les grandes écoles. « *La communication est notre cheval de bataille. Et les étudiants peuvent devenir nos premiers porte-parole* », conclut le président. ■

**Contact : Comité Rhône-Alpes
Fondation pour la Recherche Médicale
c/o A+A, 2, avenue Lacassagne
69003 Lyon
Tél. : 04 78 62 23 23**

Course à pied

La Marseillaise des Femmes

Pas moins de 1 400 participantes se sont élancées le 12 juin dernier sur un parcours qui les a menées le long des plages de Marseille pour cette deuxième édition de la course à pied La Marseillaise des Femmes. À l'instar de ses sœurs aînées, La Parisienne et La Bordelaise, cette course festive de 5,5 km, est réservée uniquement



aux femmes. « *Il existe beaucoup de manifestations sportives "masculines", à Marseille, cette course à pied est un moyen de mettre en avant le sport au féminin et*

les femmes en général », explique Sonia Ayme, organisatrice de la manifestation. Cette année encore, les organisateurs ont souhaité soutenir des associations caritatives. Ainsi pour chaque inscription, 1 euro a été reversé à la Fondation pour la Recherche Médicale, 1 euro également à Amnesty international. « *Nous voulions soutenir des organismes qui œuvrent pour l'amélioration de la vie des femmes* », souligne Sonia Ayme. Grâce à un don de 1 232 euros fait à la Fondation à l'occasion de ce millésime 2011, La Marseillaise des Femmes souhaite soutenir la recherche sur le cancer du sein.

Vous pouvez encore participer à cette opération et faire un don sur www.frm.org

Christopher Baldelli

Quand RTL tend le micro à la Fondation

Le 3 octobre 2011, RTL a ouvert ses ondes à la Fondation pour la Recherche Médicale. Homme de conviction, Christopher Baldelli, président du directoire de la première radio de France, nous explique les raisons de cet engagement.



« Une grande radio comme RTL a un rôle d'intérêt général à jouer, et soutenir la Fondation pour la Recherche Médicale s'inscrit dans cette mission citoyenne. Un engagement cher à mes convictions personnelles et mes valeurs. »

Christopher Baldelli, président du directoire de RTL.

Pour lui, ça tombe sous le sens. Christopher Baldelli, président du directoire de RTL, a accepté de soutenir la Fondation pour la Recherche Médicale. Comment ? En lui donnant une place d'honneur à l'antenne durant toute une journée. « Notre radio se veut à l'écoute de ses auditeurs pour partager leur quotidien, les thématiques qui les intéressent et qui les concernent. Or, la santé fait partie des grandes préoccupations des Français. Quoi de plus naturel que de mobiliser autour de ce sujet majeur ? » Naturel, certes, mais aussi responsable. « RTL est un média privé mais par notre large audience – rappelons que nous sommes la première radio de France – nous avons une responsabilité forte : celle de travailler pour l'intérêt général.

C'est une valeur à laquelle je suis très attaché et que je défends constamment. » Mais pourquoi la Fondation pour la Recherche Médicale en particulier ? « Il est vrai que nous soutenons d'autres actions, et je pense notamment à notre engagement contre la famine dans la corne de l'Afrique, répond Christopher Baldelli. Mais l'œuvre de la Fondation nous a particulièrement plu car elle soutient la recherche médicale – nous avons besoin de chercheurs compétents pour éradiquer les maladies –, et qu'elle lutte contre toutes les pathologies sans distinction. On peut être tenté d'aider telle ou telle cause ciblée lorsque celle-ci rejoint notre histoire personnelle ou familiale. C'est légitime et naturel. Mais il reste important d'agir aussi pour toutes les maladies. Personne

ne sait quelle est celle qu'il pourra contracter demain... » Pour ces multiples raisons, le président du directoire a accepté que RTL se fasse le porte-voix de la Fondation. Le 3 octobre dernier, de 7h à 18h, les auditeurs ont ainsi pu découvrir des reportages, des témoignages, des interviews permettant de mieux connaître la Fondation, de découvrir son action et d'entendre les chercheurs qu'elle soutient. Le début d'un partenariat sur le long terme ? « Nous devons maintenant mesurer l'impact de cette journée de mobilisation sur notre antenne et observer les retours auprès de la Fondation, avant d'évaluer de quelle façon poursuivre notre engagement » ■

Assurance-vie

Protégez votre famille et soutenez la recherche



CÉLINE PONCHEL-POUVREAU
RESPONSABLE
DU SERVICE LEGS

Tél. : 01 44 39 75 67
celine.ponchel@frm.org

Saviez-vous que vous pouviez « démembler » la clause bénéficiaire de votre contrat d'assurance-vie ? C'est-à-dire la scinder en deux. Votre conjoint, l'usufruitier, perçoit s'il le souhaite les fruits de cette épargne à votre décès. Ce n'est que suite à son décès que le capital reviendra à la Fondation, nommée nue-proprétaire.

Souscrite auprès d'une banque ou d'une compagnie d'assurances, l'assurance-vie permet de se constituer un capital ou une rente. Cette épargne est aussi un moyen simple de transmettre son patrimoine, sans droit de succession¹.

Autre avantage moins connu :

l'assurance-vie peut être démembrée, comme un bien immobilier.

Le démembrement de la clause bénéficiaire revient à désigner un usufruitier et un nu-proprétaire.

L'usufruitier (votre conjoint, par exemple) pourra utiliser l'assurance-vie et en percevoir les fruits, à savoir les revenus de ce placement.

Le nu-proprétaire (la Fondation, par exemple) pourra disposer du capital, du vivant de l'usufruitier avec son accord, ou après son décès.

Si le démembrement est souvent pratiqué dans le cadre familial, peu de personnes savent qu'une œuvre

caritative comme la Fondation peut aussi être désignée « nue-proprétaire ». C'est ainsi que Mme V., donatrice décédée l'an dernier à l'âge de 90 ans, a rédigé un testament aux termes duquel elle a légué l'usufruit de son assurance-vie à sa sœur et la nue-proprété à la Fondation.

Ce choix permet aujourd'hui à sa sœur de toucher un complément de revenus pour sa retraite. Mme V. a donc protégé sa famille en lui transmettant les revenus de son épargne, avant de léguer plus tard le capital restant en faveur de la recherche médicale. Cette générosité a permis à sa sœur, usufruitière, d'être exonérée de droits de succession. C'est une opportunité dont on peut profiter encore aujourd'hui, mais il est probable qu'à l'avenir, suite à l'amendement du 22 juin 2011, cet avantage fiscal disparaîsse, entraînant l'imposition des bénéficiaires. En revanche, la

Fondation, elle, restera exonérée de fiscalité en raison de son statut de fondation reconnue d'utilité publique (cf. *Recherche & Santé* n° 127).

Pour soutenir la recherche, vous aussi, vous pouvez utiliser votre assurance-vie en désignant la Fondation comme nue-proprétaire, dans la clause bénéficiaire. Il suffit de bien indiquer : « Fondation pour la Recherche Médicale – 54, rue de Varenne – 75007 Paris ». Attention les formulations moins précises comme « à la recherche » prêtent à confusion et peuvent retarder la réalisation de votre volonté.

1. Sous certaines conditions.

Pour plus d'information, n'hésitez pas à vous renseigner auprès de Céline Ponchel-Pouvreau. Pour en savoir plus sur les autres possibilités de soutenir la Fondation, demandez 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^{me} M^{lle} M. et M^{me} NOM _____ Prénom _____

Adresse _____ Code postal [][][][]

VILLE _____ Téléphone _____

E-mail _____

Contribution de soutien à Recherche & Santé



RV128112



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

Réductions fiscales : 66 % de votre don est déductible de vos impôts à concurrence de 20 % de votre revenu imposable. Vous recevrez un reçu fiscal. Si vous êtes redevable de l'ISF (Impôt de solidarité sur la fortune), vous pouvez déduire 75 % de vos dons de votre ISF, dans la limite de 50000 €.



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**

ORGANISATION

Comment la Fondation sélectionne-t-elle les recherches qu'elle finance?

M. A. C. par courrier

Les fonds recueillis par la Fondation pour la Recherche Médicale sont attribués par des experts de haut niveau. Les 32 membres de son Conseil scientifique, représentant toutes les spécialités médicales et scientifiques, évaluent et sélectionnent les trois quarts des travaux soutenus par la Fondation, toutes disciplines confondues. Ils connaissent les besoins des chercheurs et leur expertise fait de la Fondation une véritable interface entre les donateurs et les besoins de la recherche. La Fondation soutient également les recherches dédiées au développement de domaines insuffisamment soutenus par les pouvoirs publics et identifiés comme prioritaires

par la Fondation, tout comme celles encourageant les approches pluridisciplinaires pour favoriser l'innovation dans des domaines pionniers. Pour ces thématiques particulières, des comités de sélection *ad hoc*, composés d'experts des domaines concernés, se tiennent pour choisir les travaux à soutenir. À chaque fois, les évaluations et les sélections se fondent sur l'excellence des projets, les espoirs de progrès médical qu'ils portent et la qualité des chercheurs impliqués. Cherchant à promouvoir une recherche de toute première qualité, la Fondation ne finance chaque année que 30 à 35 % des projets qui lui sont soumis.

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

Est-ce que la Fondation finance des recherches à l'étranger?

Mme C. P. par mail

La mission de la Fondation est de stimuler le développement de la recherche médicale française. Bien sûr, les équipes dont elle finance les travaux ont des collaborations avec des équipes étrangères. Sa seule action à l'étranger consiste à financer les jeunes chercheurs français qui effectuent leur post-doctorat à l'étranger, pour parfaire leur formation et construire leur réseau de collaboration. Avec, évidemment, la volonté de les aider à revenir en France.



Bulletin de soutien

RV128112

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

NOM _____ Prénom _____

Adresse _____

Code postal | | | | | VILLE _____

Téléphone _____

E-mail _____

Réductions fiscales

66% de votre don est déductible de vos impôts à concurrence de 20 % de votre revenu imposable. Vous recevrez un reçu fiscal. Si vous êtes redevable de l'ISF (impôt de solidarité sur la fortune), vous pouvez déduire 75 % de vos dons de votre ISF, dans la limite de 50000 €.



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**



ISABELLE FLEURY
RESPONSABLE
DU SERVICE
DONATEURS

Tél. : 01 44 39 75 76
isabelle.fleury@frm.org

Vous souhaitez vous mobiliser au bénéfice de la Fondation pour la Recherche Médicale. Que vous soyez particulier ou professionnel, n'hésitez pas à vous adresser à notre service donateurs. Il pourra vous faire parvenir des documents (brochures d'information sur notre action, etc.).

COLLECTES

Un ballet pour la Fondation

La salle, grandiose, était à la hauteur de l'événement : pour son gala de fin d'année, le 3 juillet dernier, le *Ballet for Ever Company* avait retenu le Palais des sports de Marseille. Rien de moins.

Les 200 élèves participants, de 3 à 77 ans, se sont produits devant plus de 500 personnes.

Une vingtaine de tableaux, laissant libre cours à toutes les formes de danses, de la danse classique au modern jazz, se sont enchaînés pendant 2 h 30 de spectacle. Créée il y a douze

ans par Martina Semenova, professeure de danse classique, l'école « est une affaire de famille », souligne Katya Palombo, fille de M^{me} Semenova et directrice du centre de danse. Sensibilisés à la question de l'accident vasculaire cérébral (AVC), les dirigeants de l'école ont décidé cette année de reverser une partie des recettes de la soirée de gala à la Fondation pour la Recherche Médicale. « Cela fait plusieurs années que nous souhaitons soutenir la recherche

médicale », explique Katya Palombo. « Les échanges avec le Dr Harold Cremer, directeur de la faculté de Marseille Luminy, qui est également l'époux de l'une de nos professeures de danse, nous ont convaincus de l'intérêt de cette démarche », ajoute-t-elle. Ainsi le Dr Cremer est-il intervenu lors de l'ouverture du gala pour présenter au public les finalités et les espoirs attachés à la recherche sur le clonage de cellule, notamment dans le cadre des maladies du cerveau.

Une tombola contre le cancer

Michèle et Claire ont créé il y a dix ans l'association *À deux patch de chez vous*. Grâce à elle, plus de 80 personnes ont partagé l'apprentissage ou le perfectionnement du patchwork (cours, stages, week-end, etc.) avec des intervenantes professionnelles. Pour fêter l'anniversaire de l'association, une tombola a été organisée le 18 juin dernier, au profit de la Fondation pour la Recherche Médicale, en souvenir d'amies « touchées » par le cancer. Deux grands plaids en patchwork (voir photo), réalisés en commun par toutes les adhérentes actuelles et quelques anciennes, ont constitué les gains de cette tombola qui a permis de rapporter 1 220 euros au bénéfice de la Fondation.





Léguiez le progrès médical



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

“Merci de nous aider à relever les nouveaux défis de la recherche et à concrétiser les formidables espoirs qui se dessinent.”



La Fondation pour la Recherche Médicale **finance la recherche dans tous les domaines** : cancers, maladie d'Alzheimer, de Parkinson, maladies cardiovasculaires, leucémies... Elle soutient, en moyenne, chaque année, plus de 750 recherches.

Organisme indépendant, **100 % de ses ressources sont privées**, la Fondation agit depuis 64 ans grâce aux dons, legs, donations... qui lui sont faits.

Reconnue d'utilité publique depuis 1965, la Fondation pour la Recherche Médicale est habilitée à recevoir des legs et des 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 d'être à nos côtés pour combattre la souffrance et faire gagner la vie.

FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE, 54 RUE DE VARENNE 75 007 PARIS - www.frm.org

Coupon à retourner 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 entreh eth

Ces demandes ne m'engagent en aucune façon.

Nom : Prénom :

Adresse : Code postal :

Ville : Téléphone :



Céline Ponchel-Pouvreau • Tél. 01 44 39 75 67 - Email : celine.ponchel@frm.org

Responsable des legs, donations et assurances-vie, peut vous proposer un entretien personnalisé sur rendez-vous