



RECHERCHE & SANTÉ

2,50 € - N°142 - 2^e trimestre 2015 - www.frm.org

L'INTERVIEW DE MARINA
CARRÈRE D'ENCAUSSE
Migraine : espoirs en tête p.6-7



**Partenariat avec
France Inter**

Retrouvez ce sujet dans
« La tête au carré »
de Mathieu Vidard.

7 MAI 2015 À 14 H



DOSSIER

Diabète :

de nouvelles armes pour les soigner



RECHERCHE & SANTÉ N°142



© N. Six

04 EN DIRECT D'UN LABO
Polyarthrite rhumatoïde
Une thérapie cellulaire novatrice

06 L'INTERVIEW DE MARINA CARRERE D'ENCAUSSE
Migraine, espoirs en tête

08 TECHNOLOGIES INNOVANTES
L'impression 3D
au service de la santé

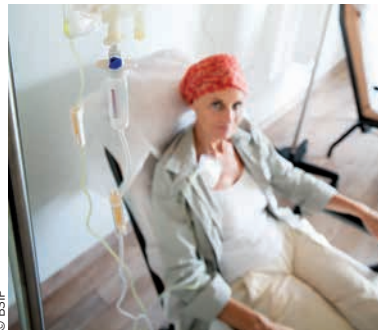


© C. Martin

10 LES ÉCHOS DE LA RECHERCHE
Parkinson
Protéger les neurones grâce à un virus

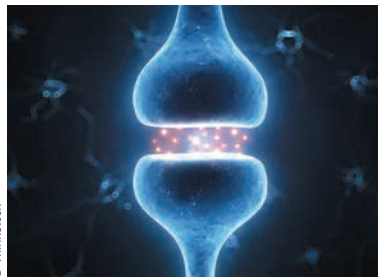
12 Troubles alimentaires
Anorexie, boulimie...
la faute aux bactéries ?

13 Mélanome
Prédire la réponse à la
chimiothérapie grâce à
la surveillance immunitaire



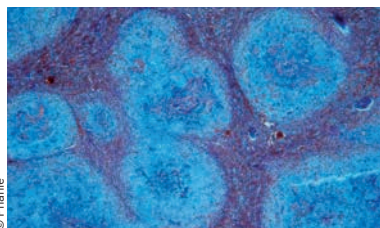
© BSIP

15 Maladie d'Alzheimer
Un interrupteur à souvenirs



© Thinkstock

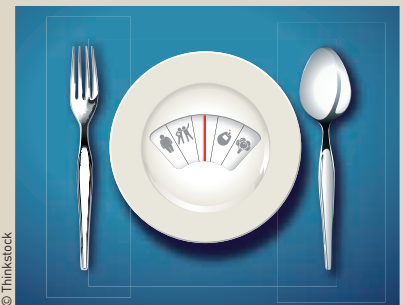
16 QUESTIONS DE SANTÉ
Amyloses
De quoi s'agit-il et quelles sont
les avancées de la recherche ?



© Phanie

18 DOSSIER

De nouvelles armes contre les diabètes



© Thinkstock

La France compte plus de 3 millions de diabétiques, particulièrement exposés aux pathologies cardiovasculaires. Prévention, nouveaux médicaments, thérapie cellulaire... Il est urgent de multiplier les pistes de recherche pour enrayer cette épidémie.

29 S'ENGAGER POUR LA RECHERCHE
2015, plus de soutien
pour plus de progrès

28 Les 7^{es} Journées de la Fondation : développer la recherche médicale pour tous

30 Comités régionaux, de nouvelles énergies à la FRM

31 Créer un Prix : une formule souple et personnalisée

Directeur de la publication :

Denis Le Squer

Comité de rédaction :

Frédérique Camize, Valérie Lemarchandel, Michèle Fatque, Delphine Torchard-Pagniez, Céline Pager, Valérie Riedinger, Marie Birolini.

Ont participé à la rédaction :

Catherine Brun, Émilie Gillet, Florence Raynal.

Ont participé au dossier :P^r Christian Boitard (parrain), Rémy Burcelin, P^r Étienne Larger, D^r Agnès Lehuen, P^r François Pattou, P^r Éric Renard.**Conception et réalisation :****CITIZEN PRESS**48, rue Vivienne, 75002 Paris.
www.citizen-press.fr**Responsable d'édition :**

Aurélien Coustillac.

Direction artistique :

David Corvaisier.

Secrétariat de rédaction :

Alexandra Roy.

Couverture :

Thinkstock

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 :**Avril 2015 • 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

Contre le diabète, mobilisons nos énergies

Les études récentes¹ confirment la progression constante du diabète en France : depuis 2006, le nombre des personnes soignées pour cette maladie a augmenté à un rythme soutenu. Aujourd'hui, quelque 3 millions de Français sont traités pour un diabète, soit plus de 4 % de la population totale et plus de 16 % des personnes âgées de 75 à 79 ans. À ces chiffres il faudrait ajouter 500 000 à 700 000 personnes qui, faute de symptômes et de dépistage, ignorent qu'elles sont diabétiques. Les complications du diabète sont fréquentes et graves : maladies cardiovasculaires, troubles oculaires, sensibilité aux infections, insuffisance rénale... Nous sommes donc confrontés à un véritable défi de santé publique.

Comme vous pourrez le découvrir dans le dossier de ce numéro, la recherche est particulièrement active contre le diabète, ou plutôt contre les diabètes, qu'ils soient ou non d'origine héréditaire. La France est d'ailleurs à la pointe, puisque c'est dans notre pays que des chercheurs ont mis au point la pompe à insuline dès les années 1970, évitant aux diabétiques des piqûres répétées.

Grâce à vos dons, la Fondation soutient cette excellence française. En 2014, elle a engagé près de 2,5 millions d'euros dans des

recherches impliquant chercheurs et médecins spécialistes du métabolisme, de l'endocrinologie, de la nutrition... Cette approche pluridisciplinaire est porteuse d'espoir pour les malades. Elle permet tout à la fois de comprendre le phénomène de propagation du diabète, de décrypter ses mécanismes biologiques, d'élaborer des stratégies thérapeutiques et d'agir, en amont, sur les facteurs de risque. Ces progrès, les chercheurs les doivent à votre générosité qui permet à la Fondation de soutenir les travaux les plus novateurs dans tous les domaines de la santé. Les 7^{es} journées de la Fondation (voir notre article p. 28) seront l'occasion de mieux faire connaître ce positionnement et de rappeler que chacun peut apporter sa pierre à l'édifice de la recherche. Merci de votre fidélité.

1. Rapport sur l'État de santé de la population en France, édition 2015, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees).

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





POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

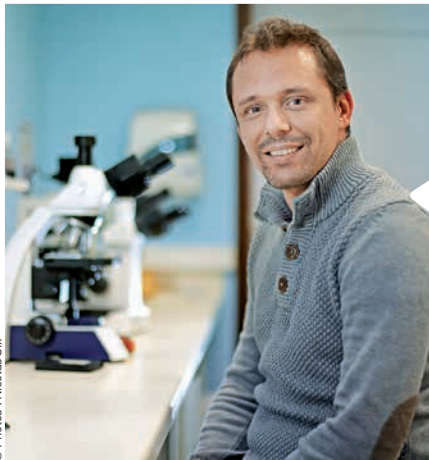
Une thérapie cellulaire novatrice

➔ **Pour contrer cette inflammation chronique des articulations**, Sylvain Perruche, chercheur en immunologie à Besançon, a mis au point un traitement basé sur l'injection de cellules mourantes.

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent en France. En l'absence de traitement, cette maladie *auto-immune* aboutit à la destruction progressive des articulations. À l'heure actuelle, malheureusement, les traitements disponibles ne sont totalement efficaces que pour 60 % des malades.

COMPRENDRE LA FIN DE L'INFLAMMATION

Pour imaginer de nouvelles solutions thérapeutiques, les chercheurs se sont attachés à mieux comprendre le processus naturel de résolution de l'inflammation. Dans des conditions non pathologiques, l'inflammation est une réaction de défense normale de l'organisme, par exemple suite à une blessure ou à une infection. Elle met notamment en œuvre un afflux de globules blancs sur le site lésé dans le but d'empêcher l'infection et de nettoyer la plaie. Après avoir rempli leur mission, les premiers globules blancs meurent naturellement. Ce



© Photos : Nicolas Six

processus de mort programmée attire d'autres types de cellules immunitaires, appelées phagocytes, chargées d'éliminer les débris cellulaires. Ce sont ces phagocytes qui intéressent au plus haut point les chercheurs, car leur entrée en jeu annonce la résolution de l'inflammation. En effet, en éliminant les cellules mourantes, les phagocytes sécrètent un cocktail de facteurs qui assure l'arrêt de la réaction inflammatoire et la régénération des

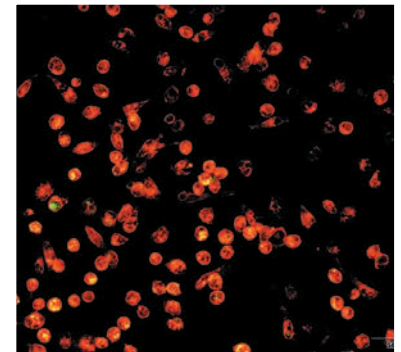
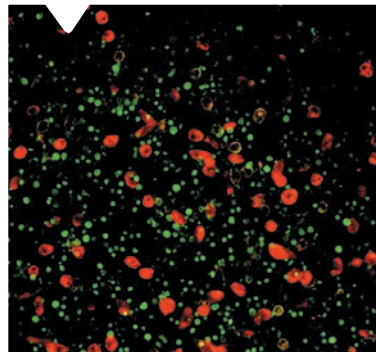
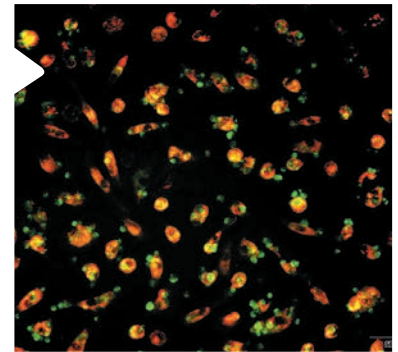


➔ **SYLVAIN PERRUCHE** (ci-contre), chercheur au sein de l'unité « Interactions hôte-greffon-tumeur, ingénierie cellulaire et génique », à Besançon, entouré d'une partie de son équipe (ci-dessus).

tissus lésés. S'inspirant de ce mécanisme naturel, Sylvain Perruche et son équipe ont imaginé une thérapie innovante pour combattre l'inflammation chronique dans la polyarthrite rhumatoïde, à l'origine de la destruction progressive du cartilage et des os. « *Il s'agit de déclencher la production des molécules anti-inflammatoires par les phagocytes, en administrant au malade des cellules mourantes* », résume-t-il. Le protocole de thérapie cellulaire



➔ **LES CHERCHEURS PEUVENT OBSERVER SOUS MICROSCOPE À FLUORESCENCE** l'arrêt du processus inflammatoire : les phagocytes (en rouge), cellules immunitaires chargées de nettoyer les tissus, éliminent progressivement les cellules mourantes (en vert) en produisant des molécules anti-inflammatoires.



➔ **LES CHERCHEURS PRODUISENT DES CELLULES MOURANTES** à partir d'un extrait cellulaire issu d'organes qui comportent les globules blancs (comme les ganglions lymphatiques ou la rate). Ces cellules mourantes sont ensuite utilisées *in vivo* dans un modèle expérimental de pathologie inflammatoire.

mis au point par l'équipe consiste à prélever chez le patient des globules blancs par une technique d'aphérèse, puis à les soumettre aux rayons X pour induire leur mort avant de les réinjecter dans le sang du malade.

BIENTÔT UN ESSAI CLINIQUE

« La phase d'essais précliniques a été très concluante, raconte le chercheur. Notre stratégie thérapeutique permet de diminuer de manière importante l'in-

flammation dans des modèles *in vivo* qui miment la maladie. En quelques jours, les symptômes – rougeur, douleur – s'estompent. » Un succès qui a conduit l'équipe à préparer un essai clinique chez l'Homme. « Nous pensons débiter en 2015 le recrutement des patients dans les CHRU de Besançon et de Dijon, avec lesquels nous collaborons », indique Sylvain Perruche. Au-delà de la polyarthrite rhumatoïde, d'autres pathologies inflammatoires, comme les

maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, pourraient bénéficier de ces approches originales. |

Q Auto-immune : se dit d'une maladie liée au développement d'une réaction de défense immunitaire de l'organisme contre ses propres constituants. Ici, une réaction inflammatoire qui touche les articulations.

Aphérèse : technique de séparation et de prélèvement de composants du sang (globules blancs, plaquettes, etc.), par circulation extracorporelle du sang ; les composants non prélevés sont réinjectés au patient.



MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE, MÉDECIN ET JOURNALISTE, PRÉSENTATRICE DU « MAGAZINE DE LA SANTÉ » SUR FRANCE 5.

Chaque trimestre, Marina Carrère d'Encausse vous invite à découvrir un chercheur et ses travaux de recherche à travers un entretien exclusif.



Migraine : espoirs en tête

➔ Les mécanismes de la migraine, qui touche 8 millions de Français, sont aujourd'hui mieux compris. Nouveaux médicaments, modes d'administration innovants, neurostimulation : le point sur les travaux de recherche en cours avec le Pr Dominique Valade, neurologue, du centre Urgences Céphalées de l'hôpital Lariboisière (Paris). Un service unique en Europe.

MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE : Comment définir la migraine ?

D. V. : La migraine est une maladie d'origine génétique, que l'on peut qualifier de chronique puisque le diagnostic est posé après plusieurs crises. Les caractéristiques mêmes de la migraine la distinguent des autres maux de tête. Elle dure entre 4 et 72 heures et présente au moins deux des signes suivants : une douleur unilatérale (qui commence d'un seul côté de la tête), pulsatile (par à-coups), d'intensité modérée à importante (jusqu'à devoir s'allonger dans le calme), aggravée par le mouvement. Souvent, la migraine s'accompagne de nausées ou de vomissements ainsi que d'une intolérance à la lumière et au bruit. Enfin, on distingue deux types de crises, avec ou sans aura. L'aura est un phénomène neurologique, totalement réversible, caractérisé par des troubles visuels et/ou sensitifs,

des troubles du langage voire des troubles moteurs.

M. C.-E. : Quel rôle jouent génétique et environnement dans cette maladie ?

D. V. : Il existe une forte composante héréditaire dans la migraine. Depuis 2010, la recherche a identifié plusieurs gènes de susceptibilité – dont un sur le chromosome 8 – qui augmentent la probabilité de faire un jour des crises de migraine. Ces gènes sont impliqués dans les mécanismes qui assurent la transmission des signaux nerveux. En plus de cette prédisposition génétique interviennent des facteurs, d'apparence anodine, qui favorisent le déclenchement des crises : le manque de sommeil, l'hypoglycémie, les émotions intenses ou, chez les femmes, la chute du taux d'œstrogènes en période de menstruations. Le froid ou la chaleur excessive, l'exposition à un vent

violent ou à une odeur particulière peuvent aussi jouer un rôle dans l'apparition de la migraine.

M. C.-E. : Que se passe-t-il dans le cerveau lors d'une crise de migraine ?

D. V. : On ne sait pas comment la crise se déclenche, mais on constate que certains *neurones* (*centraux et périphériques* 🧠) sont anormalement excitables au moment de la crise. Les recherches ont déjà permis de mieux comprendre certains symptômes. C'est le cas de l'aura. Celle-ci est due à un dysfonctionnement des neurones, qui entraîne une légère diminution du débit sanguin. Cela provoque des troubles sensoriels. Quant à la douleur, on y voit aussi plus clair. Les *nerfs dits trijumeaux* 🧠, qui innervent les vaisseaux sanguins du cerveau et les méninges, se trouvent fortement activés durant les épisodes de crise. Cela entraîne une *vasodilatation* 🧠, une inflammation locale (notamment des neurones) et la transmission du message douloureux.

M. C.-E. : Où en est la recherche en matière de traitements ?

D. V. : Des médicaments comme les triptans, qui agissent sur le système

1979 : soutient sa thèse de doctorat en médecine

1981 : devient assistant clinique au Queen Square Hospital de Londres, et mène des travaux de recherche sur la migraine, l'algie vasculaire de la face, le syndrome de vasoconstriction réversible...


2000 : crée le centre Urgences Céphalées à l'hôpital Lariboisière (Paris)


nces
rales
nces
Céphalées
(Maux de tête)


« **Contre la migraine, plusieurs voies thérapeutiques sont explorées : de nouveaux médicaments mais aussi la neurostimulation.** »

vasculaire et le *nerf trijumeau*, sont parfois prescrits lors des crises, sous forme d'injections. Mais ils sont contre-indiqués en cas de problèmes cardiovasculaires, et inefficaces chez certains patients. C'est la raison pour laquelle d'autres molécules sont en cours d'évaluation. Par exemple, les gépans bloquent la vasodilatation et stoppent la transmission de la douleur. Deux molécules de ce type ont déjà démontré leur efficacité mais avec des effets secondaires importants. Leur développement a donc été arrêté. On compte aussi les ditans, qui inhibent l'inflammation des neurones et une part de l'activité du nerf trijumeau. En traitement préventif, cette fois, quatre molécules – des anticorps monoclonaux d'action prolongée – dont l'action se rapproche de celles des gépans, sont à l'étude. On les injecterait aux patients, une fois par mois.

M. C.-E. : D'autres pistes sont-elles envisagées ?

D. V. : De nouveaux modes d'administration sont actuellement évalués. On réfléchit par exemple à l'auto-administration de triptans, par un patch transdermique ou une seringue sans aiguille (qui utilise la pression pour injecter la solution). Une autre voie de recherche importante concerne la *neurostimulation* . Il s'agit de stimuler en prévention, ou lors des crises (pour les calmer), une branche du nerf trijumeau ou même d'autres nerfs situés autour du crâne, du cou ou du visage (nerf occipital, nerf vague ou nerf supraorbital). Si l'approche s'avère efficace, reste à en définir les conditions et, surtout, le profil de patients concernés. La stimulation magnétique transcrânienne, qui consiste à appliquer un champ magnétique important durant une courte

période sur le crâne d'un patient, est aussi envisagée. Cette technique, testée sur des modèles animaux, contrecarre les phénomènes cérébraux qui surviennent lors d'une migraine avec aura. Elle est surtout non invasive, indolore et permet de modifier l'activité électrique des neurones. Depuis un an, la stimulation magnétique transcrânienne fait partie des recommandations officielles, en Angleterre, en matière de prise en charge de la migraine. 

 **Nerf trijumeau** : le plus grand des nerfs crâniens, ayant deux fonctions : une fonction motrice (pour mordre, mâcher et avaler), l'autre une fonction sensitive (de la face et d'une partie de la sphère ORL).

Neurones centraux et périphériques : les neurones centraux sont situés dans le cerveau et la moelle épinière, les neurones périphériques sont ceux en dehors du cerveau et de la moelle épinière.

Neurostimulation : technique qui consiste à stimuler certains nerfs grâce à des électrodes implantées sur les nerfs.

Vasodilatation : augmentation du diamètre des vaisseaux grâce à l'élasticité de leurs parois.


PROTHÈSES, GREFFES...

L'impression 3D au service de la santé

➔ **L'impression en trois dimensions (ou 3D) connaît un formidable essor dans le domaine médical.** De multiples applications existent d'ores et déjà pour le patient et pour le professionnel de santé : fabrication de prothèses, d'échantillons de tissu, réalisation de maquettes destinées à préparer des interventions chirurgicales, etc. Mais il faudra encore patienter pour envisager d'imprimer un organe complet susceptible d'être greffé.

Réalisé avec la collaboration de Fabien Guillemot, pionnier de la bio-impression en France, avec son équipe Inserm « Bio-ingénierie tissulaire » (Bordeaux).

L'IMPRESSION 3D ET LA BIO-IMPRESSION

- **L'impression 3D** est numérique et additive. Elle repose donc sur deux principes. D'une part, elle est pilotée par un ordinateur, ce qui permet de réaliser des pièces uniques et sur mesure. D'autre part, elle fonctionne par ajout de matériel : l'imprimante ajoute couche après couche des matériaux jusqu'à former un objet en trois dimensions, contrairement à l'usinage d'une pièce qui repose sur l'élimination de matière (on part d'un bloc de matière que l'on taille jusqu'à obtenir la forme voulue). L'impression 3D peut utiliser comme « encres » des plastiques, des résines polymères, des céramiques, ou encore des métaux comme le titane.
- La **bio-impression** consiste à utiliser du matériel vivant, le plus souvent des cellules, en lieu et place des encres. En utilisant une imprimante 3D, il est aujourd'hui possible d'obtenir des tissus vivants complexes comme de la peau, du cartilage, et même du tissu hépatique. Pour cela, on utilise plusieurs toners , renfermant différents types de cellules et des molécules, comme des protéines, indispensables à la cohésion des cellules entre elles.



En 2013, l'équipe de Fabien Guillemot conçoit une imprimante qui facilite la manipulation du matériel biologique (bio-impression) et permet de modéliser directement en 3D depuis l'ordinateur. Elle peut accueillir jusqu'à 7 encres cellulaires distinctes.

 **Toner** : cartouche d'encre utilisée dans les imprimantes laser ou en bio-impression.

LES PREMIÈRES APPLICATIONS EN MÉDECINE

Depuis une dizaine d'années, plusieurs types d'applications émergent :



Une **prothèse** d'oreille réalisée en résine.

1 Façonner des prothèses implantables sur mesure : des chirurgiens ont déjà réussi à remplacer, chez des patients, l'os de la mâchoire, une partie du crâne ou même une vertèbre, avec des pièces en titane ou en résine. L'impression 3D a ainsi permis de créer une prothèse parfaitement adaptée à la morphologie de chaque patient. On songe déjà à l'utiliser pour fabriquer des plâtres sur mesure ou des prothèses (doigt, oreille, membre...) pour les amputés.



2



Une **réplique** de mâchoire en résine, matériau dont la densité est comparable à celle de l'os, offre des sensations identiques aux chirurgiens, qui peuvent s'entraîner et préparer une intervention délicate.

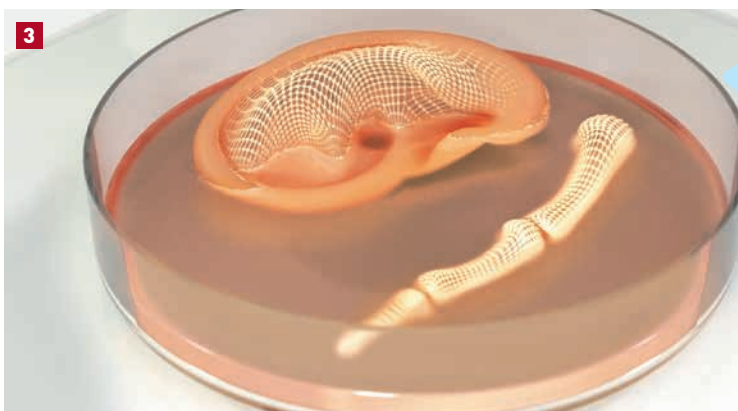
2 Fabriquer une réplique, pour préparer des interventions complexes : une équipe de chirurgiens de l'hôpital de Louisville (États-Unis) a récemment fabriqué une réplique du cœur malformé d'un bébé de 14 mois. Objectif pour les chirurgiens : s'entraîner sur une maquette avant d'opérer l'enfant. Au CHU de Montpellier, le Pr Samir Hamamah et ses collègues ont modélisé, avec une imprimante 3D, des embryons humains créés par fécondation *in vitro* (FIV). Cela permet aux cliniciens d'observer l'embryon sous tous les angles, pour sélectionner les plus viables afin de les implanter dans l'utérus et augmenter les chances de succès de la FIV.

© Illustrations : Christophe Martin

3 Créer la charpente d'un organe de remplacement :

certaines équipes de recherche utilisent l'impression 3D pour créer des sortes d'échafaudages en biomatériau synthétique, adaptés à la morphologie du patient, qui sont ensuite colonisés par des cellules pour reconstituer l'organe. On a ainsi créé des portions de cartilage et même des vessies complètes, implantées par la suite chez des patients.

3



Des **charpentes** ou structures en collagène (ici, oreille et doigt) sur lesquelles les cellules souches vont se reproduire

■ IMPRIMER LE VIVANT AUJOURD'HUI

De nombreux projets de recherche sont en cours dans le domaine de la bio-impression 3D : peau, cornée, cartilage, foie... « *L'impression laser permet de contrôler très précisément l'agencement spatial des cellules*, explique Fabien Guillemot (Inserm, Bordeaux). *Ces cellules devront communiquer entre elles, s'auto-organiser. C'est une étape cruciale, très lente. L'objectif de nos recherches est de maîtriser cet agencement, pour qu'il se déroule correctement.* » Première utilisation envisagée pour ces tissus

imprimés : la recherche médicale. « *Grâce aux tissus bio-imprimés, on va pouvoir tester l'efficacité de nouveaux médicaments, la toxicité de certaines substances, ou même étudier le développement de maladies* », s'enthousiasme Fabien Guillemot. L'équipe bordelaise envisage par exemple de recréer des tumeurs de patients, avec leurs propres cellules cancéreuses, puis de tester différentes approches thérapeutiques pour administrer ensuite la plus efficace.

■ ET DEMAIN, IMPRIMER UN ORGANE ?


Peut-on imprimer un rein ou un cœur pour remplacer l'organe défaillant d'un malade ? Cet horizon reste encore lointain. « *Ce sont des organes complexes, qui renferment un nombre important de cellules à la nature et aux fonctions différentes. Et les interactions entre elles sont multiples. Sans compter qu'il faudrait aussi être capable de fabriquer les vaisseaux sanguins qui irriguent ces organes, et les nerfs qui les font fonctionner*, précise Fabien Guillemot. *Pour toutes ces raisons, on ne peut envisager d'imprimer un organe fonctionnel avant dix, voire vingt ans.* » Mais il reste optimiste : « *La bio-impression fait l'objet d'investissements très importants, publics comme privés. Les machines vont certainement évoluer et de nouvelles opportunités vont émerger dans les années à venir.* »

PARKINSON

Protéger les neurones grâce à un virus



➔ La maladie de Parkinson affecte, dans neuf cas sur dix, des personnes de plus de 60 ans.

Des chercheurs français sont parvenus à protéger de la dégénérescence les neurones  de souris modèles pour la maladie de Parkinson. Pour cela, Daniel Gonzalez-Dunia et son équipe, au Centre de physiopathologie de Toulouse-Purpan, ont détourné les propriétés d'un virus, le Bornavirus, qui s'attaque au système nerveux. Les chercheurs ont découvert que la destruction des neurones infectés est empêchée par une protéine dite X, afin de garantir la survie du virus. Les chercheurs ont donc administré par voie intranasale, aux souris

reproduisant la maladie de Parkinson, une petite partie de la protéine X (le peptide PX3), et ce à un stade précoce de la maladie, avant que leurs neurones ne soient détruits. Résultat : près de la moitié des cellules nerveuses ont été épargnées. Le potentiel thérapeutique de PX3 semble donc prometteur pour lutter contre la maladie de Parkinson. **I**


Source : *Nature communications*, octobre 2014.

Q Neurone : cellule nerveuse responsable de la transmission des informations dans le cerveau (et le reste du corps) via les connexions qu'elle établit avec d'autres cellules nerveuses.



EBOLA

Une protéine virale à cibler

Une équipe du Centre International de Recherche en Infectiologie, à Lyon, pointe pour la première fois le rôle central d'une protéine virale dans la virulence du virus Ebola .

Cette protéine, appelée shed GP, est soluble et circule ainsi en grande quantité dans le sang des personnes infectées. Avec deux effets : une activation des cellules immunitaires, qui sécrètent alors un cocktail de facteurs inflammatoires, et une altération des cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins.

« La découverte du rôle de la shed GP est une petite révolution, confie Viktor Volchkov, responsable de l'équipe. Pour la première fois nous comprenons l'origine de la réaction inflammatoire

massive et des hémorragies observées chez les patients touchés par Ebola. »

En travaillant sur des cellules mises en culture, les chercheurs ont montré que l'activité de la shed GP peut être bloquée par un anticorps. Ils espèrent pouvoir valider prochainement cette stratégie sur des modèles animaux. Il s'agirait d'une avancée cruciale dans la lutte contre ce virus qui, cette année, a déjà tué près de 9 000 personnes en Afrique de l'Ouest. **I**
Source : *PLOS Pathogens*, novembre 2014.

Q Virus Ebola : virus à l'origine d'une fièvre hémorragique qui est mortelle dans 50 % des cas. L'infection se caractérise par une inflammation générale massive et une altération des vaisseaux sanguins qui provoque des hémorragies et des défaillances multiples d'organes.



➔ Virus Ebola (en rouge) au microscope électronique.



**CANCERS**

La molécule qui trompe le système immunitaire


Pour qu'une tumeur maligne se développe dans l'organisme sans être rejetée par le système immunitaire, elle doit bénéficier d'une protection particulière.

Il avait déjà été montré, sur des cellules tumorales en culture, que la molécule HLA-G était à l'origine de ce mécanisme. Des chercheurs de l'Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes (IMETI, CEA), confirment ce résultat in vivo, chez le rongeur. Ils dévoilent que la molécule HLA-G, sécrétée par les cellules tumorales empêche l'activation de cellules immunitaires programmées pour les éliminer. L'équipe tente maintenant de développer une stratégie pour bloquer l'action protectrice de HLA-G grâce




➔ Des chercheurs ont confirmé en laboratoire que la molécule HLA-G empêche le système immunitaire d'éliminer la tumeur.



à des anticorps dirigés contre cette molécule. Elle espère ainsi optimiser les traitements d'*immunothérapie*  visant à renforcer l'action des cellules immunitaires contre la tumeur. À suivre. |

Source : *International Journal of Cancer*, novembre 2014

 **Immunothérapie** : traitement qui a pour but de modifier la réponse immunitaire naturelle de l'organisme, en la stimulant (immunostimulation) ou en la diminuant (immunosuppression).


Enfin un espoir contre le cancer de la vessie



© Thinkstock


➔ Radio montrant une tumeur de la vessie (masse blanche en bas).

Alors qu'aucune innovation thérapeutique contre le cancer de la vessie métastasé n'a vu le jour depuis 30 ans, des laboratoires viennent de tester avec succès une approche d'immunothérapie.

Le médicament développé est un *anticorps monoclonal*  qui permet au système immunitaire de mieux détecter certaines cellules cancéreuses et donc de s'y attaquer. L'anticorps a des effets rapides et se révèle bien toléré par les patients. Pour preuve, l'évaluation menée par une équipe internationale de

recherche auprès de 68 malades. En 6 semaines à peine, des résultats prometteurs (réduction de la taille de la tumeur ou arrêt de sa progression) ont pu être observés chez des patients réfractaires à la chimiothérapie et dont l'espérance de vie n'était que de 6 à 8 mois. Des essais cliniques de plus grande ampleur devraient avoir lieu courant 2015. |

Source : *Nature*, novembre 2014.

 **Anticorps monoclonal** : anticorps produit artificiellement et dirigé spécifiquement contre une molécule.

TROUBLES ALIMENTAIRES

Anorexie, boulimie... la faute aux bactéries ?



©Thinkstock

Les scientifiques en apprennent chaque jour davantage sur les interactions entre l'intestin et le cerveau. En témoignent les recherches récentes dirigées par Sergueï Fetissoï à l'Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale de Normandie, à Rouen. Ces travaux montrent qu'une protéine produite par certaines bactéries intestinales pourrait être à l'origine des troubles

du comportement alimentaire **Q** (TCA). L'intestin renferme plus de 100 000 milliards de bactéries : il s'agit du microbiote intestinal, autrefois appelé flore intestinale. « Nos travaux révèlent l'existence d'un mécanisme, qui lie ce microbiote à la régulation de l'appétit », résume le Pr Fetissoï. Nous avons en effet identifié une protéine produite par certaines bactéries intestinales qui ressemble fortement à l'hormone qui régule la sensation de

satiété. » Les biologistes ont analysé le sang de 60 patients souffrant de troubles du comportement alimentaire. Point commun entre ces patients : des taux élevés d'anticorps dirigés contre la protéine bactérienne. « Des anticorps sont produits par l'organisme contre cette protéine bactérienne, et comme elle ressemble à l'hormone de satiété, ces anticorps pourraient également interagir avec cette dernière. Nous avons donc émis l'hypothèse qu'ils pourraient perturber le fonctionnement de l'hormone de satiété », souligne le Pr Fetissoï. Une piste validée par les tests réalisés auprès de souris. Ces anticorps modifient la prise de nourriture, le poids et même l'état d'anxiété de l'animal. Sergueï Fetissoï précise que, selon les individus, les anticorps n'ont pas tous la même action : « Certains neutralisent l'hormone de la satiété, empêchant probablement l'apparition de cette sensation et provoquant l'hyperphagie ou la boulimie. Chez d'autres patients, au contraire, ils semblent prolonger l'action de l'hormone, menant à l'anorexie. » L'équipe travaille actuellement à comprendre précisément les mécanismes moléculaires en jeu dans la perturbation de l'action de l'hormone de la satiété, espérant proposer à terme de nouvelles stratégies thérapeutiques. Un espoir pour les 15 à 20 % de Français qui souffrent de troubles du comportement alimentaire. **I**

Source : *Translational Psychiatry*, octobre 2014

Q **Troubles du comportement alimentaire :** dérégulation pathologique de la prise alimentaire pouvant se présenter sous différentes formes, comme l'anorexie mentale, l'hyperphagie (absorption de grandes quantités de nourriture en peu de temps), la boulimie, etc.

MÉLANOME

Prédire la réponse à la chimiothérapie grâce à la surveillance immunitaire

Pourquoi chaque patient répond-il différemment à la chimiothérapie ?

L'équipe de François Ghiringhelli a mis en relief le statut immunitaire du malade dans la réponse au traitement. L'élimination des cellules tumorales par la chimiothérapie repose en effet sur la qualité de la réponse immunitaire. Les chercheurs se sont plus particulièrement intéressés au traitement du mélanome, un cancer de la peau particulièrement grave. Ils ont ainsi étudié en détail les paramètres immunitaires (nombre de cellules, gènes exprimés par les cellules immunitaires circulantes) de 11 patients traités par chimiothérapie pour un mélanome métastasé. « *En reliant ces paramètres à la réponse au traitement, nous en avons identifié certains susceptibles de prédire quelle sera la réponse du malade à la chimiothérapie* », explique François



➔ Séance de chimiothérapie.

Ghiringhelli, au Centre Georges-François Leclerc, à Dijon. « *Cela devrait nous permettre de repérer les malades dont le système immunitaire est le plus faible ; le but est de leur proposer*



un protocole associant une immunothérapie pour stimuler leur système immunitaire. Nous avançons progressivement vers la médecine personnalisée », résume-t-il. |

Source : *PLoS One*, août 2014

Q Immunothérapie: traitement qui a pour but de modifier la réponse immunitaire naturelle de l'organisme, en la stimulant (immunostimulation) ou en la diminuant (immunosuppression).

MYOPATHIE DE DUCHENNE

L'espoir d'une thérapie génique

Maladie neuromusculaire d'origine génétique, la myopathie de Duchenne touche exclusivement les garçons (1 sur 3 500). Aucun traitement n'étant disponible à ce jour, un laboratoire nantais, Atlantic Gene Therapies, vient de tester avec succès une nouvelle thérapie génique. Le test, mené chez le chien, visait à court-circuiter la mutation du gène déficient dans cette

maladie. Le gène normal permet de fabriquer la dystrophine, une protéine indispensable à la contraction musculaire. Une seule perfusion dans la patte avant de chiens « myopathes » (GRMD pour Golden Retrievers Muscular Dystrophy) a suffi à rétablir la production d'une dystrophine plus courte mais fonctionnelle ! Plus de trois mois après l'injection, 80 % des

fibres musculaires des chiens exprimaient encore cette nouvelle dystrophine. Par ailleurs, ce traitement n'a déclenché aucune réponse immunitaire néfaste. Prochaine étape : évaluer cette approche chez une dizaine de patients humains. |

Source : *Molecular Therapy*, novembre 2014

MALADIES AUTO-IMMUNES

Le frein de l'auto-immunité

CD31, un nom de code qui cache une molécule-clé de toutes les cellules du système immunitaire.

Sa disparition à la surface des cellules immunitaires déclencherait les maladies auto-immunes **Q**.

« La molécule CD31 agit comme un frein, qui empêche le contact entre les différentes cellules immunitaires, explique Giuseppina Caligiuri, directrice de l'équipe qui a fait cette découverte à l'hôpital Bichat, à Paris. Or, ce contact est indispensable au déclenchement de la réaction immunitaire. » Sous l'effet d'une stimulation forte, comme une infection, le CD31 est coupé. Résultat : le « frein » ne fonctionne plus et les cellules immunitaires sont activées. Mais au fur et à mesure des années et des activations successives, les cellules immunitaires



➔ Dans la polyarthrite rhumatoïde, ce sont près de 90 % des CD31 qui disparaissent à la surface des cellules immunitaires.

ont de moins en moins de CD31. Les maladies auto-immunes résulteraient de cette perte, entraînant une activation chronique



du système immunitaire. Cette découverte désigne désormais CD31 comme une cible thérapeutique de choix dans la lutte contre les maladies auto-immunes. « Nous travaillons à la mise au point d'un traitement basé sur la stabilisation de CD31 à la surface des cellules et espérons prochainement établir la preuve de concept de cette approche », souligne la chercheuse. **I**

Source : *Journal of Autoimmunity*, septembre 2014

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

MALADIE DE LA RÉTINE

Succès d'une thérapie cellulaire dans la DMLA



© Spencer sutton / BSIP

➔ Vision d'une personne atteinte de dégénérescence maculaire liée à l'âge.

La thérapie cellulaire est plutôt bien adaptée aux maladies de la rétine. Principale raison : le système immunitaire est peu présent au niveau de la rétine, et ne risque donc pas de s'attaquer aux nouvelles cellules implantées. Cette particularité explique en partie le succès des recherches réalisées par une équipe américaine de l'université de Californie pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Les chercheurs ont d'abord transformé des cellules souches embryonnaires en cellules de l'épithélium pigmentaire,

qui constitue la couche externe de la rétine. Puis ils les ont implantées dans l'œil le plus atteint de 18 malades. L'un d'entre eux a malheureusement perdu la vue. Mais, la vision de 10 patients s'est significativement améliorée après un an. Chez sept autres, la dégénérescence a simplement été stoppée, ce qui représente déjà un progrès important. Enfin, après deux ans de suivi, aucun rejet ni prolifération anormale des cellules implantées n'ont été observés. Des résultats très encourageants. **I**

Source : *Lancet*, octobre 2014

MALADIE D'ALZHEIMER

L'effet à long terme des benzodiazépines sur la maladie

Selon une vaste étude franco-canadienne, prendre des benzodiazépines pendant plus de trois mois augmenterait le risque de maladie d'Alzheimer après 65 ans.

Ces médicaments sont prescrits pour traiter essentiellement troubles anxieux et insomnie. À cause du risque de dépendance et des troubles cognitifs occasionnés mais aussi d'une perte d'efficacité à long terme, les recommandations officielles sont de ne pas dépasser quatre semaines de traitement contre l'insomnie et 12 semaines comme anxiolytique.

« Notre étude montre qu'une utilisation de moins de trois mois n'est pas associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer, explique Sophie Billioti

de Gage, chercheuse Inserm à l'université de Bordeaux et premier auteur de cette étude. *Par contre, un traitement de trois à six mois augmenterait de 30 % le risque de maladie d'Alzheimer, et on atteint 70 à 80 % de risque supplémentaire si le traitement dure plus de six mois.*

Reste à comprendre les mécanismes sous-jacents et à établir la preuve du lien de cause à effet : « On pense que les benzodiazépines n'exerceraient pas d'effet toxique sur les neurones induisant directement la maladie, mais plutôt qu'elles perturberaient les mécanismes que le cerveau met en place, dans les premiers temps, pour compenser les dysfonctionnements liés à la maladie. » |

Source : *British Medical Journal*, octobre 2014



➔ Les recommandations, pour les benzodiazépines, sont : pas plus de 4 semaines contre l'insomnie, et 12 semaines contre l'anxiété.

MALADIE D'ALZHEIMER

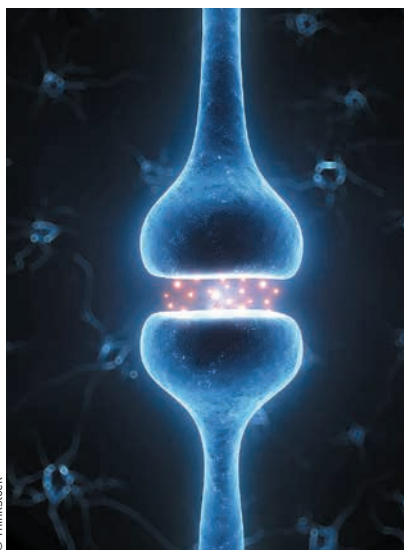
Un interrupteur à souvenirs

Effacer la mémoire puis la restaurer à l'identique : un défi digne d'un film de science-fiction !

Pourtant, une équipe californienne vient de réussir cette prouesse chez des rats ! Les chercheurs sont intervenus directement au niveau des synapses cérébrales, ces jonctions qui permettent aux neurones de communiquer entre eux. En stimulant d'une manière particulière certaines synapses, ils sont parvenus à faire disparaître un comportement appris par ces rats. Ils ont ensuite modifié la méthode

de stimulation de ces mêmes synapses et ont fait réapparaître les comportements. Cette découverte confirme le lien entre l'activité des synapses et la constitution de la mémoire. Il ouvre une voie pour la recherche contre la maladie d'Alzheimer, qui se traduit par une altération progressive des synapses. Les chercheurs en concluent qu'il pourrait être possible d'inverser le processus affaiblissant les synapses chez les sujets victimes d'Alzheimer. |

Source : *Nature*, juin 2014.



➔ Zone de contact entre deux neurones (synapse cérébrale). Image de synthèse.

➔ 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.

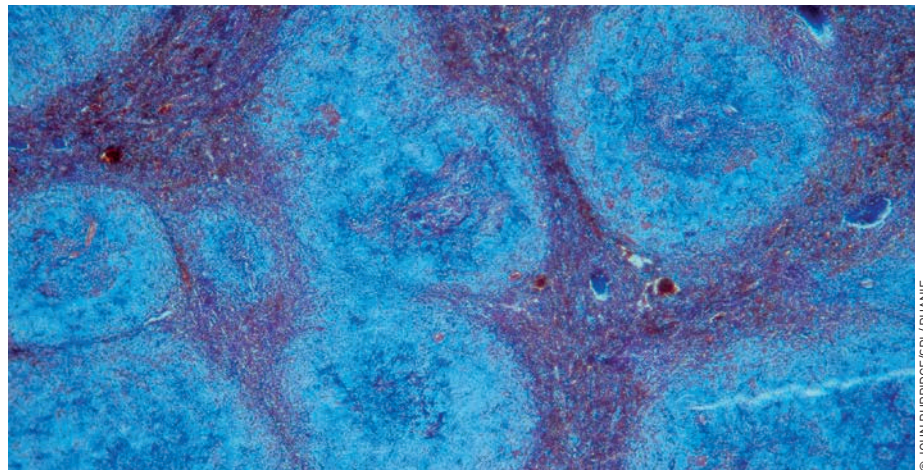
AMYLOSES

« J'ai entendu parler des amyloses. De quoi s'agit-il et quelles sont les avancées de la recherche ? »

Mme D. (par courriel)

Les amyloses sont un ensemble de maladies rares provoquées par l'accumulation de dépôts de protéines **Q** insolubles dans les tissus. Tous les organes peuvent être touchés, notamment le rein, le cœur, le foie... Les amyloses peuvent provoquer de graves dysfonctionnements, voire aboutir à la destruction de ces organes. Face à la gravité de ces pathologies, un diagnostic précoce et une prise en charge par des cliniciens de différentes spécialités, en fonction de l'organe touché, s'avèrent indispensables. Les amyloses sont classées selon la nature des protéines qui composent les dépôts pathologiques.

- La plus fréquente est l'amylose AL (500 nouveaux cas par an en France), dont les dépôts proviennent de parties d'anticorps.
- L'amylose AA est une complication de maladies inflammatoires chroniques (rhumatismales, digestives, fièvres héréditaires familiales). Les dépôts sont ici formés d'une protéine appelée SAA, caractéristique de l'inflammation.
- L'amylose à transthyrétine (15 % de toutes les amyloses) comporte une forme liée à l'âge et une forme héréditaire, qui résulte d'une mutation du gène produisant la



© JOHN BURBIDGE/SPL/PHANE

➔ Les amyloses sont des maladies rares caractérisées par l'accumulation dans les tissus de protéines insolubles. Ici, en bleu, au microscope optique, dans la rate.

transthyrétine, une protéine fabriquée par le foie. Quelle que soit leur nature, les dépôts peuvent s'accumuler dans tous les organes. Les traitements disponibles visent à éliminer la protéine constituant les dépôts. Ils permettent de ralentir la progression de la maladie mais pas de la guérir. Dans l'amylose AA, il s'agit de contrôler l'inflammation en cause ; dans l'amylose AL, on cible les cellules qui produisent les anticorps responsables des dépôts. La recherche est axée sur la compréhension des mécanismes de formation des dépôts pour trouver

de nouvelles cibles thérapeutiques. Des essais cliniques sont en cours avec de nouvelles molécules visant à déstabiliser la formation de la protéine pathologique, ou même pour agir en amont et bloquer le gène à l'origine de sa synthèse. **I**

Avec le concours du Pr Violaine Plante-Bordeneuve, neurologue, coordinatrice du Réseau Amylose CHU Henri-Mondor, à Créteil.

Q Protéines : grosses molécules indispensables à l'édification et au fonctionnement de l'organisme.

**CANCER ET FER****« Quel rôle le fer joue-t-il dans l'évolution du cancer ? »**

Mme M.S. (par courriel)

Le lien entre le taux de fer présent dans les cellules et le cancer est aujourd'hui établi. On sait que le métabolisme du fer est perturbé chez les sujets atteints de cancer; de plus, les cellules tumorales, qui prolifèrent rapidement, voient leurs besoins en fer augmentés.

Récemment, une étude américaine a montré que l'agressivité des cancers du sein était directement liée à la quantité de certaines protéines impliquées dans le métabolisme du fer. Des équipes de recherche tentent

actuellement de mettre au point des thérapies visant à couper l'approvisionnement en fer des cellules tumorales. Par exemple, en injectant un composé captant le fer à des patients atteints de cancer du foie, des chercheurs japonais ont obtenu des premiers résultats encourageants. L'équipe d'Olivier Hermine, à Paris, a quant à elle réussi à stopper la prolifération des cellules cancéreuses chez des patients atteints d'une certaine forme de leucémie. Ainsi dans les

prochaines années de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant le métabolisme du fer pourraient élargir l'arsenal des oncologues. Attention : il est déconseillé de modifier son régime alimentaire, au risque de développer une anémie. |

Avec le concours du Pr Olivier Hermine, chef du service d'hématologie de l'hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), directeur de recherche à l'Institut des maladies génétiques Imagine, à Paris.

ESSAIS CLINIQUES**« Où s'inscrire pour participer à des essais de nouveaux traitements ? »**

Mme C.O. (par courriel)

Un essai clinique (ou étude clinique) est une étude réalisée auprès de personnes volontaires, pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle méthode diagnostique, d'un traitement ou d'un dispositif médical. Ces essais contribuent à la qualité et à la sécurité d'emploi des médicaments et des produits biologiques. Depuis 2012, c'est l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui autorise les essais cliniques en France. Les inscriptions à un essai clinique se font auprès du promoteur de l'essai dont les coordonnées sont indiquées dans le répertoire que l'ANSM met à la disposition du public. Ce Répertoire public des essais cliniques de

médicaments recense tous les essais menés en France et en présente les principales caractéristiques (voir ci-dessous). Le Registre des essais cliniques de l'Agence européenne du médicament en est le versant européen.

L'ANSM n'est pas le seul organisme à répertorier les essais cliniques. D'autres institutions, toujours en coordination avec l'ANSM, listent



© PHANIE

des études cliniques pour certaines pathologies (cancers, sida, hépatites, maladies rares). Ces listes sont, elles aussi, consultables via le site web de l'ANSM. |

➡ Pour en savoir plus :

- S'informer sur les essais cliniques : <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques>
- Pour de plus amples informations sur un essai, se rapprocher du contact du promoteur cité pour cet essai.
- Registre des essais cliniques de l'Agence européenne du médicament : www.clinicaltrialsregister.eu



De nouvelles armes contre les diabètes

➔ **La France compte plus de 3 millions de diabétiques**, particulièrement exposés aux pathologies cardiovasculaires. Prévention, nouveaux médicaments, thérapie cellulaire... Il est urgent de multiplier les pistes de recherche pour enrayer cette épidémie.

2,93 millions de Français prenaient un traitement médicamenteux pour un diabète en 2009 (4,4 % de la population contre 2,6 % en 2000), dont :

2,7 millions de diabétiques de type 2 (92 %) : l'âge moyen des malades traités est de 65 ans.

160 000 diabétiques de type 1 (5,6 %) : le diabète de type 1 survient souvent chez les plus jeunes, une fois sur deux avant l'âge de 20 ans.

70 000 patients atteints d'autres formes de diabètes (2,4 %).

S'ajoutent également les patients qui suivent juste un régime alimentaire spécifique mais ne suivent pas de traitements médicamenteux (environ 0,6 % des 18-74 ans en 2006 selon l'InVS), ainsi que des centaines de milliers de malades qui s'ignorent, la plupart diabétiques de type 2 (environ 1 % des 18-74 ans en 2006 selon l'InVS).

Comment définir les diabètes ?

Pour fonctionner, notre organisme a besoin d'énergie. Celle-ci provient essentiellement du glucose apporté par l'alimentation, qui passe dans la circulation sanguine pour être stocké à l'intérieur du tissu adipeux, des muscles et du foie. C'est une hormone, l'insuline, qui assure ce stockage et permet ainsi de faire baisser le taux de sucre dans le sang (glycémie – voir infographie ci-dessous). L'insuline est fabriquée par le pancréas, plus précisément par les 300 000 îlots de Langerhans présents à l'intérieur de cet

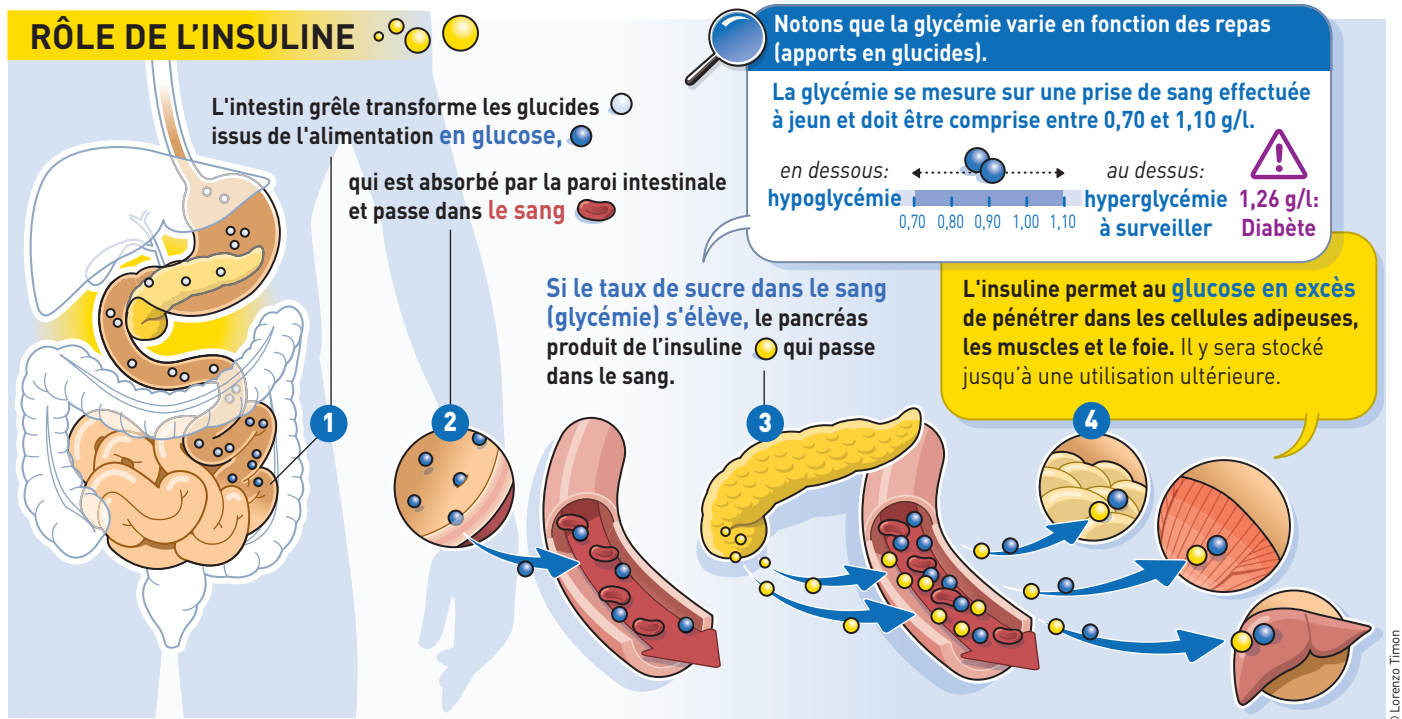
organe. Ces petits amas de cellules constituent 1 % du poids total du pancréas et sont composés de cellules bêta qui produisent l'insuline. Les autres cellules du pancréas fabriquent quant à elles des enzymes indispensables à la digestion. Le pancréas fabrique aussi une autre hormone, le glucagon, qui a une action antagoniste de l'insuline et participe à la régulation du taux de sucre dans le sang.

Lorsque l'insuline fait défaut, la glycémie s'élève. Le diagnostic de diabète est avéré lorsque la glycémie

dépasse 1,26 g de glucose par litre de sang à jeun (mesurée à deux reprises) ou 2 g/l à n'importe quel moment de la journée. Un autre bon indice de surveillance du diabète et de l'efficacité des traitements antidiabétiques est l'hémoglobine glyquée HbA_{1c} (sa valeur normale se situe entre 4 à 6 % de l'hémoglobine totale). En effet, dans le sang, le glucose peut se fixer sur l'hémoglobine et une augmentation du taux de glucose dans le sang entraîne une élévation de l'hémoglobine glyquée.

L'hyperglycémie provoque une soif et une faim plus importantes, une envie

... Suite page 20





BIOGRAPHIE DU P^R BOITARD

1979 : est nommé Professeur d'immunologie clinique, université Paris-Descartes.

1991 : reçoit le Prix Minkovski, Association Européenne pour l'étude des diabètes.

2002 : devient directeur de l'unité Inserm 561.

2006 : prend la direction du service de diabétologie & immunologie clinique, Hôtel-Dieu-Cochin.

2014 : reçoit le Prix Roger Assan, Société francophone de diabétologie.



©DR

POINT DE VUE DU PARRAIN DE CE DOSSIER

P^r Christian Boitard, directeur de l'Institut Inserm Circulation, métabolisme, nutrition (Paris).

Comment expliquer la flambée épidémique des diabètes ?

C. B. : Cette croissance est exponentielle et relativement récente. Difficile d'y voir des causes d'ordre génétique, cela signifierait que le génome humain s'est transformé en un temps record ! Les raisons sont plutôt à chercher du côté de notre environnement et de nos modes de vie, particulièrement dans le diabète de type 2. Dans le diabète de type 1, on peut aussi penser que certains facteurs protecteurs vis-à-vis du diabète pourraient avoir disparu récemment au cours de l'évolution. Des recherches récentes montrent ainsi le rôle du microbiote (ou flore) intestinal dans l'apparition du diabète (voir encadré « Microbiote intestinal et diabète » p. 24). D'autres chercheurs avancent une hypothèse « hygéniste ». Ils pensent que, dans

le monde occidental, l'environnement étant de plus en plus propre, notre système immunitaire ne serait pas suffisamment stimulé lors de la petite enfance. Ceci expliquerait l'augmentation du nombre de cas de maladies auto-immunes dont le diabète de type 1.

Quelles recherches tentent de comprendre ce phénomène ?

C. B. : Les études épidémiologiques suivent de grands groupes de sujets et s'intéressent à leur mode de vie et à leur environnement. Elles permettent d'identifier les facteurs de risque et les facteurs protecteurs. Les recherches expérimentales, notamment sur des modèles animaux, permettent de valider ou non le rôle de ces facteurs. C'est long, mais absolument indispensable pour améliorer la prévention des diabètes.

... fréquente d'uriner, de la fatigue, voire des malaises et des troubles visuels... Au bout de plusieurs mois ou années, l'hyperglycémie chronique dégrade les vaisseaux sanguins. Avec pour conséquence un risque accru d'accidents cardiovasculaires et d'insuffisance cardiaque, mais aussi d'insuffisance rénale et d'atteinte des yeux. L'hyperglycémie chronique exerce également une action néfaste sur les fibres nerveuses qui « informent » le cerveau sur la sensation de douleur, la température, etc. Des blessures peuvent par exemple passer

DIABÈTES	SYMPTÔMES	TRAITEMENT	CONSÉQUENCES
<p>Diabète de type 1</p> <p>Pas d'âge moyen pour poser le diagnostic, mais apparition de la maladie avant 20 ans dans un cas sur deux, avec un risque plus fort chez les enfants entre 4 et 10 ans.</p> <p>Destructions des cellules du pancréas, qui produisent l'insuline, par le système immunitaire.</p> <p>Diabète de type 2</p> <p>Maladie apparaissant entre 40 et 60 ans mais diagnostic posé vers 65 ans.</p> <p>Facteurs de risques : obésité, antécédents familiaux.</p> <p>Production insuffisante d'insuline et inefficacité de l'insuline à évacuer le glucose.</p>	<p>Type 1 et 2</p> <p>Urines fréquentes, soif</p> <p>Faim constante</p> <p>Perte de poids</p> <p>Troubles de la vision, fatigue</p>	<p>Type 1</p> <p>Injections d'insuline (pompe à insuline, pancréas artificiel...)</p> <p>Greffe d'îlots pancréatiques ou de pancréas total</p> <p>Type 2</p> <p>Alimentation équilibrée</p> <p>Exercice physique</p> <p>Médicaments</p> <p>NB : si le diabète de type 2 est très évolué, les traitements sont les mêmes que le type 1.</p>	<p>Type 1 et 2</p> <p>Accidents cardiovasculaires</p> <p>Maladie des reins</p> <p>Problèmes urinaires</p> <p>Mauvaise irrigation sanguine</p>




inaaperçues et perdurer sans que cela soit douloureux (voir « vrai/faux », question n° 5).

Le diabète de type 1 (ou diabète insulino-dépendant) résulte d'une disparition des cellules bêta. Il touche 5,6 % des personnes diabétiques. Dans 90 % des cas, il s'agit d'une maladie auto-immune : ces cellules sont détruites par erreur par le propre système immunitaire du malade, pour des raisons encore mal comprises. Des facteurs génétiques et environnementaux sont évoqués, mais rien ne permet encore d'expliquer pourquoi le nombre d'enfants touchés par le diabète de type 1 augmente de près de 4 % par an.

Beaucoup plus fréquent (92 % des

patients), le diabète de type 2 (ou diabète non insulino-dépendant, de la maturité) survient aussi plus tard, entre 40 et 60 ans. Le mécanisme est très différent : la maladie se développe d'abord silencieusement pendant plusieurs années, à cause d'une baisse de sensibilité des cellules musculaires, adipeuses et du foie, à l'insuline. On parle d'insulino-résistance. En réaction, le pancréas produit de plus en plus d'insuline (hyperinsulinisme), jusqu'à l'épuisement des cellules bêta (insulino-déficience). Les effets à court et long terme sont les mêmes que pour le diabète de type 1. Si l'hérédité est impliquée, les principaux facteurs de risque du diabète de type 2 sont le vieillissement et le mode de vie :

essentiellement l'obésité, un *syndrome métabolique*  et/ou la sédentarité.

Il existe enfin des formes plus rares de diabètes, liées à la grossesse par exemple (diabète gestationnel), à des maladies génétiques affectant les cellules bêta ou consécutives à un traitement par corticoïdes, etc. **I**

Q Hémoglobine glyquée (HbA1c) : proportion d'hémoglobine du sang qui fixe du glucose. Cette valeur biologique mesure l'équilibre glycémique sur une longue période (environ 2 à 3 mois), alors que la glycémie reflète un état à un instant T.

Syndrome métabolique : association complexe de troubles du métabolisme du glucose (hyperglycémie), des lipides (taux élevés de cholestérol et/ou triglycérides) et de problèmes vasculaires qui conduit à un surpoids. Il peut engendrer un diabète de type 2 et prédispose à l'athérosclérose.

Diabète de type 1 : rétablir la production d'insuline

Prendre en charge le diabète de type 1, c'est suppléer le défaut de production d'insuline par le pancréas, avec comme objectif de maîtriser la glycémie. Après la découverte de l'insuline en 1922, les malades s'injectaient de l'insuline de porc ou de bœuf, avec d'importants risques de rejet. Depuis les années 1980, l'insuline humaine est fabriquée par génie génétique, selon différentes formes et durée d'action.

LA POMPE À INSULINE

Développée en France depuis les années 1970, la pompe à insuline permet d'éviter les piqûres répétées d'insuline. « *La pompe mime la sécrétion continue d'insuline par le pancréas*, raconte le Pr Eric Renard du CHU de Montpellier. *Le malade porte un petit boîtier à la ceinture. Relié à un cathéter sous-cutané, il est programmé pour délivrer des microdoses d'insuline quasiment de façon continue, ce qui permet de limiter*



➔ Jeune femme diabétique de type 1 qui porte une pompe à insuline externe, avec un boîtier à la ceinture relié à un cathéter sous-cutané.

les variations de glycémie. Le malade peut aussi ajuster les quantités en fonction de son activité physique et de ses repas, après avoir mesuré sa glycémie. » Environ 35 000 Français utilisent ce dispositif, dont la moitié des enfants atteints de diabète

de type 1. Des études récentes ont également montré son intérêt chez les diabétiques de type 2. Une pompe directement fixée sur la peau devrait bientôt être disponible en France.

... Suite page 22



... LE PANCRÉAS ARTIFICIEL

Le pancréas artificiel représente un réel espoir pour les malades. Il ne s'agit pas à proprement parler d'un nouvel organe mais d'une pompe à insuline implantée sous la peau et reliée à un système de mesure de glycémie. Avantage : le patient n'a plus besoin de se piquer le doigt 4 à 8 fois par jour pour contrôler sa glycémie. « *Le pancréas artificiel fonctionne de manière complètement autonome*, explique le Pr Renard. *Ce dispositif s'adresse en priorité aux malades dont le diabète est très instable. Il est encore peu utilisé en France car non remboursé par l'Assurance maladie. Le pancréas artificiel constitue un réel progrès, comme le démontre une étude clinique lancée en septembre dernier dans plusieurs pays européens et à laquelle participe le CHU de Montpellier.* »

DES GREFFES POSSIBLES

En 2013, 85 Français ont reçu une greffe de pancréas. C'est cinq fois moins que les greffés du cœur. « *C'est une chirurgie compliquée et risquée*, justifie le Pr François Pattou, du CHRU de Lille. *Il est souvent nécessaire de réopérer en raison des complications.* »



➔ Radiographie d'un pancréas artificiel implanté. La pompe à insuline (à gauche), délivre l'insuline selon les besoins du patient.

La complication la plus fréquente est la pancréatite (inflammation du pancréas), aux nombreuses conséquences néfastes pour d'autres organes. Une alternative consiste alors à ne greffer que des îlots de Langerhans. Principale difficulté : leur prélèvement, particulièrement complexe et délicat. Ces îlots microscopiques sont disséminés dans tout le pancréas. Parfois, deux ou trois pancréas sont nécessaires

pour obtenir un nombre suffisant d'îlots. « *Nous pratiquons ce type de greffe depuis de nombreuses années, avec d'excellents résultats*, précise le Pr Pattou. *Nous avons réalisé une étude auprès de 40 patients. Plus de la moitié d'entre eux peuvent désormais se dispenser d'insuline. Leur glycémie, mesurée en temps réel, est identique à celle d'une personne non diabétique !* » Le point négatif majeur : le traitement immunosuppresseur associé à l'opération et censé prévenir le risque de rejet. « *Les effets secondaires sont importants [plus de risques d'infections, de cancers...]*, souligne le Pr Pattou. *Ce type de greffe est donc réservé aux diabétiques graves pour qui le bénéfice attendu est supérieur aux risques.* » Les travaux en cours cherchent également à s'affranchir des immunosuppresseurs : « *Une solution paraît très séduisante*, poursuit-il. *Elle consiste à envelopper les îlots de Langerhans dans une membrane qui les isolerait du système immunitaire et ne laisserait passer que l'oxygène, le sucre et l'insuline. Plusieurs équipes y travaillent.* »

RECONSTITUER LES ÎLOTS

Certaines équipes sont parvenues à produire des cellules bêta humaines, sécrétrices d'insuline, à partir de cellules souches embryonnaires. Les chercheurs sont même parvenus à reconstituer des îlots de Langerhans complets. Une étude préclinique a été lancée récemment aux États-Unis afin d'évaluer l'efficacité de ces alternatives. « *Disposer d'une source inépuisable d'îlots de Langerhans, grâce aux cellules souches, et se passer de l'immunosuppression, c'est un peu notre Graal pour traiter les patients dans les meilleures conditions possibles !* », conclut le Pr Pattou. |

Q Cellules souches embryonnaires : cellules indifférenciées capables de s'autorenouveler et de donner naissance à des cellules spécialisées (peau, muscle, cœur, etc.). Il s'agit ici de cellules souches issues d'un embryon.

Génie génétique : le gène de l'insuline est inséré dans des bactéries de type E. coli qui produisent alors en quantité importante de l'insuline humaine.

Étudier les liens entre les dérèglements immunitaires et le diabète



D' Agnès Lehuen, chercheuse CNRS à la tête de l'équipe Immunologie des diabètes, Institut Cochin, Paris

« *Dans le diabète de type 1, qui est une maladie auto-immune, on sait que ce sont des cellules immunitaires, les lymphocytes T, qui s'attaquent aux cellules pancréatiques. Avec mon équipe de recherche, nous nous sommes intéressés à une autre population de cellules immunitaires : les neutrophiles.*

Sur des modèles animaux, nous avons en effet récemment constaté que ces neutrophiles sont aussi impliqués dans le déclenchement du diabète de type 1. De plus, chez les malades, ces neutrophiles sont présents dans le pancréas, alors que normalement cet organe en est dépourvu. Par ailleurs, nous avons montré que les diabétiques de type 2 subissent aussi un dérèglement immunitaire. En effet, nous avons observé que la répartition de certaines sous-populations de lymphocytes T diffère entre les diabétiques et les personnes saines. »



Diabète de type 2 : de l'hygiène de vie aux traitements

« La prise en charge du diabète de type 2 repose essentiellement sur des mesures d'hygiène de vie : une alimentation variée et équilibrée et une activité physique régulière », détaille le Pr Étienne Larger, diabétologue à l'hôpital Cochin (Paris) et chercheur Inserm. Ces actions sont indispensables dès lors que la valeur de l'hémoglobine glyquée dépasse 6 % (c'est une information plus pertinente que la glycémie, car elle reflète des problèmes installés dans le temps et non une simple hyperglycémie ponctuelle). Mais ces mesures ne suffisent pas toujours.

UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Un traitement médicamenteux s'avère alors nécessaire pour contrôler le diabète. Par exemple, la metformine, connue depuis près d'un siècle, réduit la production et le relargage de glucose par le foie. Les sulfamides, utilisés depuis les années 1950, et les glinides, déclenchent la production d'insuline : on dit qu'ils ont une action hypoglycémiant. Les IAG (inhibiteurs d'alpha-glucosidases) ralentissent la digestion des sucres complexes, tels que l'amidon, qui sont à l'origine du glucose. Les agonistes du GLP1 (le GPL1 est une hormone intestinale) amplifient la sécrétion d'insuline et les inhibiteurs du DDP4 (aussi appelés gliptines) prolongent l'action de l'hormone GLP-1. Enfin, pour les malades atteints d'un diabète de type 2 très avancé, des injections d'insuline peuvent devenir indispensables, comme pour les diabétiques de type 1.

« L'arsenal thérapeutique contre le diabète de type 2 est très développé, souligne le Pr Larger. En général, on commence par la metformine, et si cela n'est pas suffisant, on l'associe à une



→ Le diabète de type 2 est 2,5 à 3 fois plus fréquent chez les hommes et les femmes en surpoids, et 5,5 à 6 fois plus fréquent chez les obèses.

ou deux autres molécules. Les combinaisons possibles sont multiples et dépendent de chaque patient : son âge, son poids, ses antécédents,

la durée d'évolution du diabète, d'éventuels facteurs de risques supplémentaires ou d'autres maladies chroniques... »

... Suite page 24

Des lignées de cellules bêta humaines

Une première mondiale. En 2013, Raphaël Scharfmann et ses collègues de l'unité Inserm Centre de recherche Croissance et signalisation, à Paris, ont réussi à générer des lignées de cellules bêta humaines, à partir de cellules embryonnaires. Et ces lignées sont fonctionnelles ! C'est-à-dire qu'elles produisent et sécrètent de l'insuline, pour contrôler la glycémie. Afin de s'assurer qu'elles sont bien fonctionnelles, les chercheurs ont

implanté avec succès ces cellules chez des souris modèles pour le diabète humain (en collaboration avec l'équipe de Philippe Ravassard de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière). Il n'est pas encore question de soigner les diabétiques avec ces cellules bêta, mais les chercheurs disposent désormais d'un formidable outil pour étudier les mécanismes du diabète et développer de nouvelles approches thérapeutiques.



... DES PISTES POUR LUTTER CONTRE L'OBÉSITÉ

De nouvelles approches thérapeutiques font l'objet de recherches poussées. Bon nombre d'entre elles se focalisent sur l'obésité, pathologie qui favorise l'insulinorésistance. Parmi les pistes envisagées : la chirurgie bariatrique ou l'administration de médicaments qui imitent les effets. « *Des études montrent que cette opération guérit certains malades diabétiques, avec toutefois, des risques de rechute* », précise le Pr Larger. D'autres voies médicamenteuses sont explorées. Certaines molécules agissent sur la sensation de satiété, d'autres modifient les propriétés des tissus gras ou reproduisent dans le muscle l'effet de l'activité physique.

AGIR SUR LES COMPLICATIONS ET LES FACTEURS DE RISQUES

« *Des études se concentrent aussi sur les mécanismes par lesquels le diabète augmente le risque de maladies cardiovasculaires, l'objectif est de diminuer les complications de cette maladie*, précise le Pr Larger. *Les pistes sont nombreuses mais pour l'instant il s'agit encore d'études préliminaires.* »

Enfin, pour prévenir le développement du diabète de type 2, il est important de comprendre par quels mécanismes se développe l'insulino-résistance. De vastes études épidémiologiques sont en cours pour identifier et mesurer les facteurs de risque liés à l'alimentation, à l'hygiène de vie mais aussi à l'hérédité. Face à l'épidémie actuelle de diabète, aucune piste ne doit être négligée. |

Q Chirurgie bariatrique : chirurgie visant à restreindre l'absorption des aliments en diminuant le volume de l'estomac en enlevant une portion de celui-ci (gastroplastie), en effectuant une dérivation (by-pass) ou en plaçant un anneau gastrique.

Microbiote intestinal et diabète



© EYE OF SCIENCE/PHANIE

➔ Bactéries issues d'un échantillon de selles composant la flore intestinale ou microbiote intestinal.

Plusieurs milliers de milliards de bactéries vivent à l'intérieur de nos intestins. Elles composent le microbiote (ou flore) intestinal, et jouent un rôle important dans la digestion et dans la protection contre les infections. Des études permettent d'établir un lien avéré entre la perturbation de ce microbiote et l'obésité ou certaines inflammations chroniques de l'intestin. Deux chercheurs Inserm à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires de Toulouse, Rémy Burcelin et Matteo Serino, viennent de découvrir que le microbiote intestinal joue également un rôle dans l'apparition du diabète

de type 2. Pour cela, ils ont soumis un groupe homogène de souris à un régime identique riche en graisses, censé favoriser le diabète. Mais tous les rongeurs ne sont pas devenus diabétiques. « *Nous avons analysé le microbiote digestif des individus épargnés par la maladie*, explique Rémy Burcelin. *Celui-ci diffère de celui des souris devenues diabétiques. D'où notre idée d'agir sur la composition de leur microbiote pour tenter d'empêcher l'apparition du diabète, même en cas de régime riche en graisse. La flore pourrait être modifiée par une supplémentation en fibres dans l'alimentation des rongeurs.* »



Il y a une part d'hérédité dans le diabète.

VRAI _Le diabète est une maladie complexe qui fait intervenir des facteurs de risques environnementaux et génétiques. L'hérédité joue donc un rôle non négligeable mais différemment pour le diabète de type 1 et de type 2. Selon la Fédération Française des Diabétiques, lorsque l'un des deux parents est diabétique de type 2, le risque de transmission à la descendance est de l'ordre de 40 %. Si les deux parents sont atteints, le risque grimpe à 70 %. Pour le diabète de type 1, le risque de transmission se situe autour de 5 % : plus précisément 6 % si c'est le père qui est diabétique, et 2 à 3 % si c'est la mère qui est atteinte.

Un diabétique ne peut pas faire de sport.

FAUX _L'activité physique engendre une augmentation de la consommation d'énergie par le corps et favorise l'entrée du glucose dans les cellules musculaires. D'où une baisse de la glycémie sanguine. Le sport permettrait donc aux diabétiques de diminuer les doses d'insuline à injecter, puisque leur glycémie baisse « naturellement ». Pourtant des précautions s'imposent : les apports en sucre doivent être convenablement dosés avant l'activité physique, en fonction de son intensité. Le malade devra par la suite surveiller régulièrement sa glycémie et prévoir un encas sucré si la baisse de la glycémie est trop importante. Par ailleurs, l'activité physique permet à long terme de lutter contre le surpoids et de maintenir le système cardiovasculaire en bonne santé. Un moyen de lutter contre les complications liées au diabète !

Un diabétique ne doit pas manger de sucre.

FAUX _Le sucre représente un apport essentiel de notre alimentation, que l'on soit ou non diabétique. Aucun aliment n'est proscrit a priori pour une personne diabétique, mais certains sont à consommer avec modération, comme la viande, le lait ou le beurre qui sont riches en graisses saturées, car celles-ci présentent des risques pour les artères, qui sont par ailleurs moins résistantes si le diabète est mal contrôlé.

Le diabète peut rendre aveugle.

VRAI _Le diabète est la première cause de cécité chez l'adulte de moins de 60 ans. La rétine est irriguée par de petits vaisseaux sanguins qui peuvent être endommagés par l'excès de sucre dans le sang (hyperglycémie). Conséquence : une perte de l'acuité visuelle, également nommée la rétinopathie diabétique. On estime que la moitié des diabétiques de type 2 en sont atteints. Il est donc essentiel pour toutes les personnes diabétiques de faire contrôler régulièrement leur vue.

Lorsqu'on est diabétique, il faut surveiller ses pieds.

VRAI _Le diabète peut entraîner des problèmes neurologiques responsables d'une perte de sensibilité aux pieds. Conséquence : le malade ignore que ses pieds sont atteints par une lésion (blessures, engelures, callosités, etc.) pouvant dégénérer en gangrène. L'Assurance maladie prend d'ailleurs en charge des séances chez un pédicure-podologue sur prescription pour les personnes diabétiques.





FICHE PRATIQUE

S'INFORMER

- **Dossier complet sur les diabètes sur le site de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)** avec notamment un focus sur les actions de l'OMS pour lutter contre le diabète.
www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr

- **Dossier d'information scientifique sur le diabète de type 2 sur le site de l'Inserm**, qui présente notamment les recherches en cours pour mieux comprendre la maladie et mettre au point de nouveaux traitements.
www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-2-dnid

- **Dossier d'information grand public sur le diabète de type 1 sur le site de l'Assurance maladie**, qui présente notamment les différentes options de traitements.
www.ameli-sante.fr/diabete-de-type-1/definition-causes.html

S'ENTRAIDER

- **L'Association Française des Diabétiques (AFD) a été créée en 1938.** Elle se définit comme une association de patients au service des patients et dirigée par des patients. C'est en fait une fédération d'associations locales, réparties sur l'ensemble du territoire national. Elle regroupe 130 000 membres.
www.afd.asso.fr

88, rue de la Roquette - 75544 Paris Cedex 11
Tél. : 01 40 09 24 25
E-mail : afd@afd.asso.fr

- **L'Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD)** est une association originale qui allie familles de patients, patients et soignants pour aider les jeunes, qui ont un diabète, à vivre une vie pleinement épanouissante tout en préservant leur santé. Elle

propose notamment des séjours vacances en famille, pour les jeunes et les jeunes adultes.

<http://ajd-diabete.fr>

9, avenue Pierre-de-Coubertin - 75013 PARIS

Tél. : 01 44 16 89 89

E-mail : ajd@ajd-educ.org

SE FAIRE ACCOMPAGNER

- **Ce site met à la disposition des internautes des explications, des vidéos (ci-dessous le lien d'une vidéo sur l'histoire de l'hypertension) et des outils** qui permettent de pratiquer l'automesure de la pression artérielle en lien avec son médecin. « *En mesurant vous-même votre santé, vous pouvez mieux vous soigner ou mieux prévenir certaines maladies. Mais à condition que les conditions et les techniques*

de mesure soient correctes », peut-on lire en préambule.

www.automesure.com/Pages/tension.htm



À LIRE

- Le livre **Mieux vivre avec un diabète** du Pr Gérard Slama, chef du service de diabétologie de l'Hôtel-Dieu à Paris et président de l'Association des diabétologues francophones (Éd. Odile Jacob, 352 p., février 2011, nouvelle édition revue et augmentée) est une véritable petite encyclopédie médicale et pratique, qui propose des règles essentielles pour se soigner et vivre au quotidien avec son diabète.



2015, plus de soutien pour plus de progrès

➔ Ne négliger aucun malade, renforcer la recherche française, encourager les travaux sur les pathologies psychiatriques, favoriser l'interdisciplinarité... Ce sont les axes forts de la FRM pour 2015. Une année marquée par la hausse du budget alloué à la recherche.

FAIRE PLUS, ENCORE ET ENCORE

Tel est le souhait de la Fondation qui entend engager dans ses trois programmes 37,2 millions d'euros en 2015, soit 2,7 millions de plus qu'en 2014, pour développer la recherche française. Cette hausse, possible grâce à la générosité de ses donateurs qui partagent sa volonté de promouvoir une recherche forte et innovante au service de la santé de tous, reflète aussi l'accroissement des besoins des chercheurs. « *Les laboratoires subissent de plein fouet la baisse constante des fonds publics. Le budget d'intervention de l'Agence nationale de la recherche, par exemple, a diminué de 80 millions d'euros entre 2013 et 2014, soit une baisse de 40 millions pour la biologie !* », se désole Valérie Lemarchandel, directrice des affaires scientifiques.

PLUS D'ESPOIR POUR TOUS LES MALADES

En 2015, la Fondation consacrera 31,2 millions d'euros à son programme Espoirs de la recherche. Ouvert aux équipes de tout domaine, celui-ci soutient une large variété de projets et ne néglige aucune pathologie. Près de 350 jeunes chercheurs talentueux, forces vives des laboratoires et

découvreurs de demain, seront ainsi financés, 16 millions d'euros leur étant dédiés. Le label Équipes FRM sera, quant à lui, attribué à près de 40 équipes d'excellence qui recevront une aide sur trois ans pouvant aller jusqu'à 400 000 euros – au lieu de 300 000 auparavant –, un budget de 14 millions.

Pour renforcer la recherche française, la FRM estime par ailleurs essentiel de permettre à de jeunes chercheurs de haut niveau ayant réalisé un post-doctorat à l'étranger de revenir poursuivre leur carrière dans l'Hexagone. Aussi attribuera-t-elle une vingtaine d'aides au retour. De même favorisera-t-elle l'installation de jeunes chercheurs français ou étrangers plus aguerris au sein d'un centre de recherche grâce à son dispositif « Amorçage de jeunes équipes ».

DES PROGRÈS AU CROISEMENT DES DISCIPLINES

Les maladies psychiatriques : dépression, schizophrénie, troubles bipolaires, autisme... feront l'objet d'une attention particulière puisque le programme Urgences de la recherche leur dédiera 3 millions d'euros. Ce programme s'intéresse aux domaines de recherche



« **La Fondation engage, en 2015, 2,7 millions d'euros de plus qu'en 2014 dans ses trois programmes, pour développer la recherche française.** »

Valérie Lemarchandel, directrice des affaires scientifiques de la Fondation pour la Recherche Médicale.

qui, bien que constituant des priorités de santé publique, sont insuffisamment soutenus. « *Les pathologies psychiatriques affectent tous les âges et leur coût pour la collectivité est élevé. Par ailleurs, elles représentent un réel enjeu de recherche : des progrès ont été réalisés en neuro-imagerie, en génétique, en sciences du comportement... utiles à la psychiatrie. Nous voulons financer des projets favorisant la compréhension de ces maladies pour mieux les définir, les diagnostiquer et les traiter* », résume Valérie Lemarchandel. Enfin, l'interdisciplinarité stimulant l'innovation, le programme Pionniers de la recherche aura à nouveau vocation, en 2015, à inciter les biologistes à travailler avec d'autres scientifiques, en particulier des chimistes et/ou des physiciens. Une collaboration que la Fondation soutiendra à hauteur de 3 millions d'euros et dont elle attend de grands progrès thérapeutiques. |

Les 7^{es} Journées de la Fondation : développer la recherche médicale pour tous

➔ Du 1^{er} au 7 juin 2015, les 7^{es} Journées de la Fondation pour la Recherche Médicale permettront, grâce au relais de nombreux médias, de faire connaître au grand public les missions de la FRM et de rappeler que chacun peut apporter sa pierre à l'édifice de la recherche médicale.



© O. Pasquiers - Le Bar Floreal

« **Grâce aux chercheurs mais également à une belle générosité publique,** la science et la médecine progressent. Profitez des Journées de la Fondation pour la Recherche Médicale pour faire un don et convainquez vos proches de participer à cette magnifique aventure humaine. »

Marina Carrère d'Encausse, journaliste et médecin, marraine de la Fondation pour la Recherche Médicale.

Cancers, pathologies infectieuses ou neurologiques, affections cardiovasculaires, maladies rares ou génétiques..., la Fondation est présente sur tous les fronts de la recherche médicale. Soucieuse de ne négliger aucune piste susceptible d'apporter des avancées thérapeutiques, la FRM a en effet opté depuis toujours pour une approche généraliste. Les 7^{es} Journées de la Fondation pour la Recherche Médicale (JFRM), qui se dérouleront du 1^{er} au 7 juin 2015, seront une belle occasion de le rappeler à tous et de défendre ce positionnement qui n'écarte aucun malade. Un point de vue auquel adhèrent beaucoup de donateurs qui apprécient de ne



➔ Affiche de la campagne publicitaire de la FRM.

pas devoir orienter leur générosité vers un domaine plutôt que vers un autre. Le slogan de la campagne publicitaire de la Fondation, « Le plus insupportable serait de devoir choisir entre ces malades », résonnera donc comme un leitmotiv tout du long de

Comment participer aux Journées de la Fondation ?

- **Vous pouvez faire un don :**
 - > en vous connectant sur **frm.org** ;
 - > en appelant le **0 811 120 120**.
 - > Vous pouvez organiser une collecte en vous connectant sur la page des Journées de la Fondation pour la Recherche Médicale (JFRM) 2015 : <https://agir.frm.org/campagne/jfrm>

Les 7^{es} Journées de la Fondation pour la Recherche Médicale sont organisées en partenariat avec :



Avec également le soutien de France Bleu



ces journées ayant vocation à mieux faire connaître l'action de la FRM ainsi qu'à accroître sa collecte.

CONVAINCRE, POUR FAIRE PLUS

La presse, des chaînes de radio et de télévision et autres médias affichage, Internet, réseaux sociaux...) diffuseront le message de la Fondation. Des partenaires tels que France Télévisions, M6, RTL et France Bleu, inviteront la Fondation dans leurs émissions et proposeront des reportages dans leurs journaux. Chercheurs et représentants de la FRM seront par ailleurs mis à contribution pour sensibiliser les Français à la nécessité de soutenir

une recherche médicale généraliste et de s'engager, nombreux, auprès d'elle. À cette fin, ils témoigneront de la bonne connaissance qu'a la Fondation des enjeux de la recherche et des besoins des équipes, de sa capacité à identifier les urgences actuelles, mais aussi du grand soin qu'elle met à sélectionner les projets les plus innovants et les plus porteurs d'espoir. Ils évoqueront enfin la façon dont les dons seront utilisés. Respectueuse de la générosité des donateurs, la FRM s'engage en effet à employer chacun d'eux à bon escient grâce à l'expertise et à la rigueur qui font sa solide réputation. |

La e-générosité, c'est toute l'année



© Thinkstock

➔ Un événement peut être l'occasion d'exprimer sa générosité.

À l'occasion d'un anniversaire, d'un mariage, d'une naissance, d'une crémaillère, d'un départ à la retraite, de la participation à un événement sportif ou pour honorer la mémoire d'une personne disparue, vous pouvez exprimer votre générosité et partager votre engagement avec d'autres personnes en collectant des dons au profit de la Fondation pour soutenir la recherche. Pour ce faire, la FRM vous propose d'organiser une collecte sur Internet, facilement, en quelques clics et en toute sécurité. Il suffit d'ouvrir une page de collecte à votre nom et/ou aux couleurs de votre événement, d'en informer vos proches, collègues, réseaux sociaux... et de les inciter à y faire un don. Les sommes récoltées bénéficieront à l'ensemble des actions de la Fondation ou à des recherches dans un domaine spécifique qui vous tient à cœur.

➔ Pour créer sa page de collecte : <https://agir.frm.org/campagne/collecteindividuelle>

➔ Pour toute question : agir@frm.org



© O. Pasquiers - Le Bar Floral

«Aux côtés de la Fondation et des meilleures équipes de chercheurs, menons ensemble le combat du progrès médical. Avec l'arme de la générosité, faites reculer sans distinction toutes les pathologies et redonnez espoir aux malades et à leurs proches.»

Thierry Lhermitte, comédien et parrain de la Fondation pour la Recherche Médicale.

LES 7^{ES} JOURNÉES DE LA FONDATION EN RÉGIONS

Grâce aux initiatives des Comités régionaux de la FRM, les Journées se déclineront aux quatre coins de France. Spectacles, conférences, exposition vente d'œuvres d'art, sont autant d'actions en cours de préparation.

Voici quelques exemples illustrant l'originalité de ces projets.

• **Languedoc-Roussillon (Montpellier)** : exposition et vente aux enchères d'œuvres d'art réalisées par des artistes avec des produits et matériaux cédés par des industriels régionaux (2 juin, Maison des professions

libérales de Montpellier]. languedocroussillon@comite.frm.org

• **Midi-Pyrénées (Toulouse)** : conférence sur le thème de la psychiatrie autour du film « Un homme d'exception », sur la vie de John Forbes Nash atteint de schizophrénie et Prix Nobel d'économie en 1994. midipyrenees@comite.frm.org

• **Auvergne (Aurillac)** : concert de Sylvie Pullès et « Cabrettes et accordéons de Pailherols » (4 juin, Arpajon-sur-Cère) ; réalisation insolite du logo de la FRM par l'École française de boulangerie et pâtisserie d'Aurillac (5 juin, place de l'hôtel de ville d'Aurillac). auvergne@comite.frm.org

Comités régionaux

De nouvelles énergies à la Fondation

➔ Les Comités régionaux de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) accueillent de nouveaux représentants en Auvergne, Midi-Pyrénées et Nord-Pas-de-Calais. L'occasion de partager leurs expériences et leurs projets.

Très engagé un temps dans la lutte contre les maladies rares, c'est tout naturellement que Vincent Guiot a rejoint la FRM pour lancer le Comité Midi-Pyrénées. « *J'avais créé une association qui organisait des événements au service d'équipes de recherche* », explique cet homme de 45 ans. Son ambition ? Valoriser l'action de la FRM, assurer sa présence lors d'événements locaux, rechercher des soutiens auprès des entreprises. Plus au nord, Christine Echavidre vient, quant à elle, de créer la délégation Cantal du Comité Auvergne. Pour cette femme dynamique de 65 ans qui a géré un club de vacances et dirigé une maison de retraite, l'engagement est une évidence. « *J'ai passé ma vie à ça, c'est un besoin* », lance l'ancienne présidente de France Alzheimer-Cantal. Une expérience qui lui a ouvert des portes et qu'elle compte bien mettre à profit. Enfin, c'est sous une nouvelle présidence, celle de Catherine Richard,

que le Comité du Nord-Pas-de-Calais a débuté l'année. À la tête d'une entreprise de relations presse, cette passionnée d'entrepreneuriat très impliquée dans l'Association pour le Progrès du Management a répondu « oui » à l'appel de la FRM car elle estime « *important de soutenir une recherche médicale de qualité et d'agir pour ceux qui souffrent* ». |



« **Je suis sensible à l'approche généraliste de la FRM. Sélectionner les projets les plus innovants, les plus porteurs d'espoir, quelle que soit la maladie me paraît très pertinent.** »

Vincent Guiot,
président du Comité Midi-Pyrénées
Contact : 06 84 57 76 02 –
midipyrenees@comite.frm.org



« **Toutes les familles ont des malades en leur sein. Je suis ravie de pouvoir m'investir dans ma région pour faire avancer la recherche médicale.** »

Christine Echavidre, déléguée départementale Cantal
Contact : 06 77 69 84 36 –
auvergne@comite.frm.org



« **Le sérieux, le professionnalisme de la FRM m'ont plu. Cette fondation a de la hauteur de vue, beaucoup de savoir-faire. Cela m'a incitée à m'engager.** »

Catherine Richard, présidente du Comité Nord-Pas-de-Calais
Contact : 06 09 25 14 61 –
nordpasdecals@comite.frm.org

Les ex-cheminots roulent pour la recherche

Cessant son activité, le club des retraités des Cheminots de l'Isère a décidé de solder ses comptes en reversant la somme de 14 811 euros à la Fondation. Un choix guidé par le souci de faire progresser la recherche médicale sans avoir à cibler une pathologie particulière et de pouvoir offrir ainsi un espoir à tous les malades. Repérée sur Internet puis contactée, la FRM est de suite apparue l'organisme idéal.

Une amicale mise sur la Fondation

En Indre-et-Loire, l'Amicale des anciens salariés d'Éverite Descartes a fait un don de 500 euros à la Fondation suite à l'organisation d'un loto. L'Amicale qui jusque-là soutenait la lutte contre la mucoviscidose souhaitait s'ouvrir à d'autres pathologies, notamment par solidarité avec une collègue touchée par la maladie d'Alzheimer. Le choix de la FRM, qu'un membre connaissait déjà, s'est donc imposé.



Créer un Prix, une formule souple et personnalisée

➔ Vous désirez vous engager concrètement en faveur de la recherche médicale tout en personnalisant votre action ? Créez un Prix à votre nom ou à celui d'une personne proche au sein de la Fondation.

Pour participer activement à la recherche médicale et favoriser des avancées thérapeutiques, il est notamment possible de créer son propre Prix. Les donateurs qui se lancent dans cette voie associent ainsi leur nom, ou celui d'une personne chère, aux travaux des plus grands talents de la recherche française. Pour ce faire, un engagement minimum de 20 000 euros par an durant cinq années est requis. Le mécène peut décider que son Prix stimulera la recherche sur certaines pathologies, de façon large – les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives... –, ou qu'il ciblera une thématique précise, le cancer de l'enfant par exemple ou encore la maladie de Parkinson. Le Prix pourra de même être dédié à la recherche fondamentale ou clinique ou encore servir à encourager un jeune chercheur prometteur. La formule est en fait des plus souples,

la FRM s'adaptant à la volonté des donateurs. C'est ainsi que le Prix Line Pomaret-Delalande, créé par Sylvie Pomaret-Delalande en hommage à sa mère, soutient un jeune talent s'intéressant aux maladies rares alors que le Prix de la Fondation Guillaumat-Piel, créé par Louise Guillaumat, est décerné alternativement à des travaux sur les pathologies infantiles, celles du sang ou les affections ostéo-articulaires. L'extrême diversité des projets n'enlève toutefois rien à la rigueur de la sélection des Lauréats des Prix. La Fondation y veille en mettant en place des jurys composés de membres de son Conseil scientifique. Mais créer un Prix, c'est aussi



➔ La remise des Prix de la FRM, en 2014, au Collège de France.

pouvoir établir, si on le souhaite, un lien étroit avec les scientifiques récompensés : comptes rendus, rencontres, visites de laboratoire... C'est enfin participer à une émouvante cérémonie. La remise des Prix, qui a lieu dans un cadre prestigieux, est en effet l'occasion de magnifiques échanges entre mécènes et lauréats d'exception, heureux de marcher ensemble vers de futures découvertes.



©Le bar Floréal

➔ Pour en savoir plus : **Stéphanie Clément-Grandcourt**, responsable Philanthropie.
Tél. : 01 44 39 75 76
Email : stephanie.clement-grandcourt@frm.org

BULLETIN DE SOUTIEN



M1504FDZ06R



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

Oui, je soutiens la Fondation pour la Recherche Médicale et je fais un don par chèque de :

20 € 25 € 30 €
 40 € 50 € autre.....



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.

Nom : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Réductions fiscales : 66 % de votre don est déductible de vos impôts à concurrence de 20 % de votre revenu net 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 50 000 €.



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

Conformément à la loi du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux informations vous concernant.

Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions par courrier d'autres sociétés (ou organismes). **Si vous ne le souhaitez pas, vous pouvez cocher la case ci-contre**



LÉGUEZ LE PROGRÈS MÉDICAL

Depuis 68 ans, la **Fondation pour la Recherche Médicale finance la recherche médicale dans tous les domaines** : cancers, maladie d'Alzheimer, de Parkinson, maladies cardiovasculaires, les leucémies...

Cette approche pluridisciplinaire profite à la lutte contre toutes les maladies, pour la santé de tous. La Fondation agit exclusivement grâce à la générosité des donateurs qui lui apporte l'indispensable soutien sans lequel elle ne pourrait assurer sa mission.

Grâce à la recherche médicale, beaucoup de pathologies ont été combattues et beaucoup de souffrances apaisées ou évitées. Mais nombreux restent les défis à relever, les vaccins à découvrir, les traitements à inventer !

La recherche a toujours besoin d'être soutenue.

La Fondation est extrêmement reconnaissante envers tous ceux qui lui expriment leur confiance. Elle peut, avec eux, concourir à faire croître une recherche forte et innovante.

Merci d'être à nos côtés pour combattre la souffrance et faire gagner la vie.



Vous souhaitez soutenir la Fondation pour la Recherche Médicale, sur le long terme, plusieurs possibilités concrètes s'offrent à vous : le legs, la donation et l'assurance-vie. Contactez Céline Ponchel-Pouvreau. Téléphone : 01 44 39 75 67 • email : celine.ponchel@frm.org

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 :