

p. 8 **Réparer l'homme aujourd'hui**

# Espoirs et limites des greffes

**Vos dons en action** p. 20  
Les maladies à prions :  
que sait-on aujourd'hui? p. 26



**Point de vue** : Pr Edouard Zarifian p. 28  
**La Fondation à l'écoute** p. 30  
**Questions-réponses** p. 36

# Les greffes, défis scientifiques et humains

**S**’il est un domaine où le rationnel et la sensibilité sont intimement liés, c’est bien celui des greffes. En effet, l’histoire et l’évolution des techniques dans ce domaine montrent que la dialectique entre science et culture est ici, plus qu’ailleurs, essentielle. Et ceci est vrai à tous les niveaux...

En premier lieu, le don d’organe, source de toute greffe, peut poser des problèmes d’ordre psychologique. Du côté du receveur, les problèmes d’acceptation du greffon sont, bien sûr, d’ordre biologique, mais aussi, plus souvent qu’on ne le pense, d’ordre psychologique – vivre avec un corps étranger ne va pas de soi. Enfin, le champ exploratoire des xénogreffes (greffes de tissus, cellules... provenant d’une autre espèce) a suscité des espoirs, mais aussi beaucoup de réticences et de craintes, en particulier aux niveaux de l’acceptation biologique de la greffe et de la contamination éventuelle par des infections d’origine animale.

La communauté scientifique ne peut pas progresser en fonction de considérations uniquement techniques, sans tenir compte des réalités culturelles et émotionnelles.

De son côté, la communauté sociale doit aborder ces questions très complexes en disposant d’une information précise, transparente et honnête, pour que la prise de décision – qui doit toujours revenir à la personne – soit systématiquement nourrie de données fiables.

C’est l’ambition de Recherche & Santé de créer ce lien dynamique entre ces deux mondes, pour que la recherche et ses partenaires (patients, familles, médias...) entament un dialogue fructueux.

*Pierre Joly*  
*Président*

**Directeur de la publication :**  
**Pierre Joly,**

*Président de la Fondation pour la Recherche Médicale, établissement reconnu d’utilité publique par décret du 14 mai 1965*

**Directeur général :**  
Claire Dadou-Willmann

**Comité de rédaction :**  
Claire Dadou-Willmann

Pr Claude Dreux  
Carole Heurtault  
Jeanne Lescoublet  
Marie-Françoise Lescourret  
Dr Carole Moquin-Pathey  
Claude Pouvreau  
Marie-Christine Rebourcet

**Périodicité trimestrielle**

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

**Ont participé au dossier :**

Bernard Charpentier  
Didier Houssin  
François Pattou  
Maryvonne Péard  
Marc Peschanski  
José-Alain Sahel  
Corinne Spodek  
Gérard Torpier

**Ont participé à la rédaction :**

Denis Baudier  
Louise Blottière  
Corinne Drault  
Corinne Dupuy  
Chantal Guénio  
Valérie Guez  
Martine Lochouarn  
Marielle Mayo  
Françoise Moinet

**Photo de couverture :**

Roger-Viollet, Photodisc  
BSIP, Phanie

**Conception, réalisation :**

**Angie** 26, rue du Sentier  
75002 Paris

Date et dépôt légal à parution :

ISSN 0241-0338

Dépôt légal n° 8117

Numéro CP 62 273



Pour tous renseignements  
ou si vous souhaitez vous  
abonner, adressez-vous à :

**Fondation pour la Recherche  
Médicale**

54, rue de Varenne  
75007 Paris

**Service donateurs :**  
01 44 39 75 76

**Information scientifique :**  
01 44 39 75 68/92

**Publication :**  
01 44 39 75 65

**Prix de l’abonnement  
pour 4 numéros :**

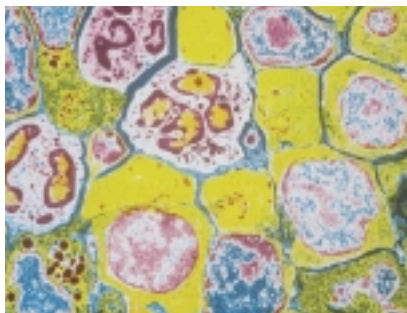
60 F/9,15 €

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

Site Internet : [www.frm.org](http://www.frm.org)

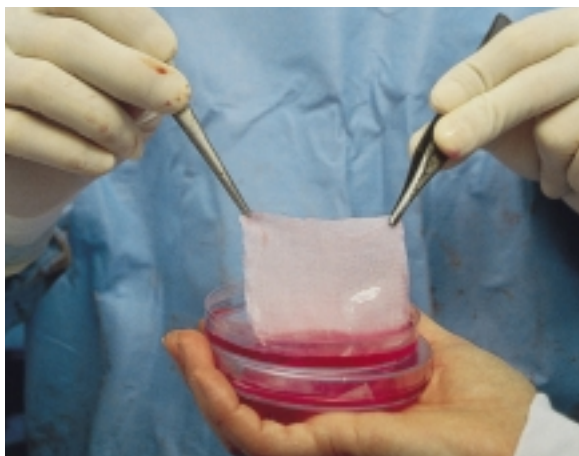


La Fondation pour la Recherche Médicale est membre fondateur du Comité de la Charte de Déontologie des associations humanitaires.



Page 6  
Thérapie  
cellulaire :  
des neurones  
issus de la moelle  
osseuse.

CNRI



Page 8 - Les greffes : comment réparer l'homme aujourd'hui ?

BSIP



Page 20  
Un vaccin contre  
la schistosomiase,  
au second rang  
mondial des maladies  
parasitaires mortelles.

BSIP



Page 32 - Le Pr Bernard Calvino : la douleur au cœur de la recherche.

David Carr

## 4 ÉCHOS SCIENTIFIQUES

La détection sans risque de la trisomie 21, un modèle vaccinal contre la maladie d'Alzheimer, de nouvelles molécules contre le paludisme... Tout savoir sur les espoirs que suscite la recherche médicale.

## 8 DOSSIER Les greffes : espoirs et limites

Aujourd'hui, médecins et chercheurs ne cessent d'améliorer les techniques existantes et d'explorer de nouvelles voies de réparation de l'homme. Xéno greffes, organes artificiels, cultures cellulaires... Tour d'horizon des espoirs, des enjeux et des limites d'une thérapeutique pas comme les autres.

### 15 Greffe ou dialyse : la nécessaire implication du patient

L'avis du **Pr Bernard Charpentier**, chef du service de néphrologie de l'hôpital Kremlin-Bicêtre.

### 16 La greffe de cellules : une réalité en devenir

### 18 Vivre la greffe au quotidien

## 20 VOS DONNS EN ACTION

Dans cette rubrique, la Fondation pour la Recherche Médicale présente chaque trimestre une sélection des 700 travaux qu'elle soutient annuellement.

### 21 Maladie de Parkinson : premiers symptômes tardifs

### 22 Des antibiotiques efficaces contre la tuberculose

### 23 Troubles mentaux : lésions vasculaires cérébrales en cause

### 24 Découvrir les gènes impliqués dans le syndrome de Leigh

## 26 Les maladies à prions : que sait-on aujourd'hui ?

Compte rendu de la conférence de presse organisée par la Fondation pour la Recherche Médicale, sur le thème : « Vache folle, Creutzfeldt-Jakob, où en est la recherche sur le prion ? »

## 28 POINT DE VUE

### Guérir : les maux ont la parole

Entretien avec **Edouard Zarifian**, professeur de psychiatrie et de psychologie médicale à l'université de Caen.

## 30 LA FONDATION À L'ÉCOUTE

### Recherche médicale 58 : une association exemplaire !

Récit d'une aventure réussie pour soutenir la recherche.

### 36 Questions-réponses

Avec le professeur **Philippe Chanson**.

### 39 Conseils juridiques

**Catherine Baechelen**.





**Parce que nous souhaitons vous communiquer une information de qualité, hors des «effets d'annonce», indépendante des intérêts financiers, nous avons rassemblé, dans cette rubrique, les échos scientifiques et les faits les plus marquants de la recherche médicale mondiale de ces derniers mois. Une technique de détection sans risque de la trisomie 21, une génération de tests radicalement nouveaux pour le dépistage de la maladie de la vache folle, la moelle osseuse au secours des neurones, un modèle vaccinal contre la maladie d'Alzheimer, le transfert de gènes... Tour d'horizon des dernières grandes avancées médicales.**

## Trisomie 21 : diagnostic sans risque

Une nouvelle méthode de détection de la trisomie 21, pendant la grossesse, pourrait voir le jour prochainement, annoncent des chercheurs de l'université de Hongkong dans la revue médicale *The Lancet*. Mis à part un test sanguin qui permet d'évaluer dans quelle fourchette de risque se situe la femme enceinte, le diagnostic de certitude repose aujourd'hui sur l'analyse du profil génétique des chromosomes du fœtus, ce que les chercheurs appellent le caryotype. Pour l'obtenir, le procédé implique de réaliser une amniocentèse ou encore un prélèvement de tissus de placenta par voie vaginale. Or, ces deux méthodes ne sont pas totalement inoffensives. Même si le risque est très faible, elles peuvent, en particulier, entraîner une fausse couche. La nouvelle technique de diagnostic anténatal proposée représente donc une possibilité à la fois séduisante et rassurante. Non invasive et peu coûteuse, cette technique permet d'isoler des cellules fœtales dans un échantillon de plasma sanguin de la mère ; à l'aide d'une sonde fluorescente (technique dite «d'hybridation *in situ* par fluorescence»), on peut repérer dans ces cellules la présence d'un troisième chromosome 21, aberration



Actuellement, un test sanguin permet seulement d'évaluer la fourchette de risque de trisomie 21.

chromosomique à l'origine de ce syndrome. Pour l'heure, le procédé n'a été vérifié que sur trois femmes porteuses de fœtus atteint de mongolisme. Des essais à plus

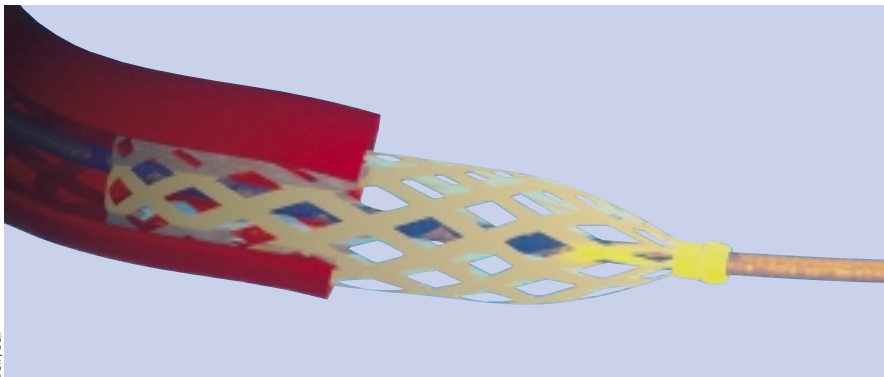
grande échelle doivent maintenant être menés afin d'apprécier sa précision. ■

Source : *The Lancet*, novembre 2000.

## Des gènes dans les stents

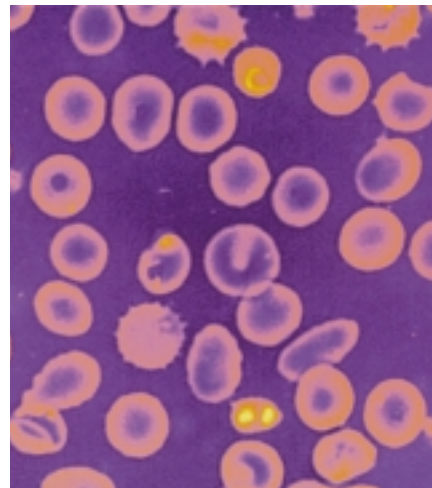
Progrès majeur de ces dix dernières années, l'angioplastie a bouleversé le monde de la cardiologie. Cette technique est aujourd'hui largement utilisée pour rétablir la circulation sanguine dans les artères bouchées des personnes souffrant de maladies coronariennes. Elle consiste à introduire une sonde à ballonnet jusqu'au vaisseau obstrué. Le ballon est alors gonflé quelques secondes afin de dilater l'artère. Principale complication de cette technique : la resténose, un nouveau rétrécissement de l'artère pouvant survenir dans les mois ou les années qui suivent. Pour maintenir l'artère ouverte, les spécialistes utilisent maintenant des stents, petits «grillages» en forme de spirale, qui semblent donner des résultats plus satisfaisants. Récemment, les chercheurs ont imaginé une autre piste thérapeutique. «L'idée est d'introduire dans les stents des gènes codant des molécules empêchant la prolifération des cellules au niveau de la paroi, et donc la resténose», explique le Pr Laurent Feldman, cardiologue à l'hôpital Bichat. Mais, jusqu'à ce jour, aucune équipe dans le monde n'avait réussi à mettre au point un système de transfert de gène fiable. C'est aujourd'hui chose faite. Bruce Klugherz et ses collaborateurs de la faculté de médecine de Philadelphie ont utilisé chez des porcs un stent recouvert sur sa paroi externe d'un biopolymère contenant un plasmide – un petit anneau d'ADN servant de transporteur de gène. Les scientifiques ont alors observé que l'ADN nu avait été transféré dans les cellules de la paroi artérielle. «Cette étude prouve la faisabilité de la technique. Reste maintenant à déterminer si les gènes ainsi transférés sont capables d'empêcher efficacement la resténose», commente le Pr Feldman. ■

Source : Nature Biotechnology, novembre 2000.



L'angioplastie consiste à introduire une sonde à ballonnet dans l'artère afin de supprimer l'obstruction.

## De nouvelles molécules contre le paludisme



Frottis sanguin montrant des globules rouges infectés par les parasites du paludisme (points jaunes).

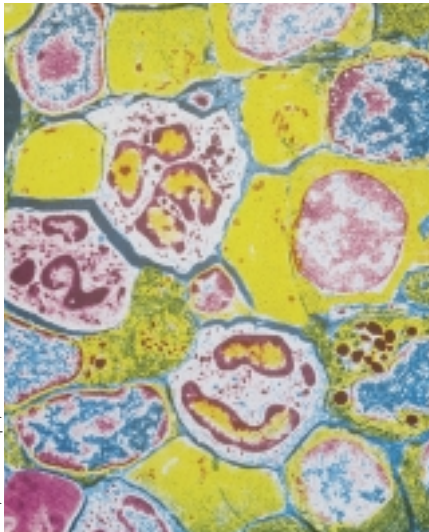
Maladie parasitaire transmise par les moustiques, le paludisme est un véritable fléau dans les pays tropicaux. Confrontés à la progression du nombre de parasites résistant à la chloroquine, l'un des principaux médicaments antipaludéens prescrits, les médecins sont dans l'attente de nouvelles thérapies. Les molécules récemment commercialisées ont, malheureusement, une toxicité importante, ou un coût de fabrication qui les rend inaccessibles à la plupart des pays touchés par la maladie. Dans ce contexte, la mise au point d'une nouvelle classe de molécules par une unité de recherche du CNRS de Toulouse, dirigée par le Dr Bernard Meunier, constitue un réel espoir. Baptisées trioxa-quinones, ces molécules associent deux fragments ayant des mécanismes d'action différents, ce qui permet d'obtenir une efficacité importante *in vitro*. Leur relative simplicité de synthèse devrait permettre de les obtenir à un coût avantageux. Il reste maintenant à confirmer leur potentiel thérapeutique par des essais chez l'animal, en cours de réalisation, et par des études cliniques. L'enjeu est majeur : le paludisme atteint 300 millions de personnes chaque année et en tue un million. ■

Source : Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry, novembre 2000.



## Des neurones issus de la moelle osseuse

La greffe de cellules nerveuses dans le cerveau représente un outil thérapeutique révolutionnaire dans le traitement de maladies dégénératives telles que la maladie de Huntington ou la maladie de Parkinson. Malheureusement, les neurones se multiplient mal



CNRS/Sacchi-Lecaque/Frousse-Ullaf

Cellules de moelle osseuse cultivées in vitro.

et dans des conditions de culture très particulières. Pour contourner ce problème, des chercheurs américains ont récemment montré qu'il était possible de transformer *in vitro* des cellules de la moelle osseuse en cellules présentant certaines caractéristiques propres aux neurones. Ce mécanisme peut-il être reproduit dans un organisme complexe ? La réponse est oui. Deux études publiées dans la revue *Science* viennent de démontrer que des cellules de la moelle osseuse peuvent se transformer en neurones. Dans la première expérience, Eva Mezey et ses collègues du National Institute of Health (Bethesda) ont injecté des cellules de moelle osseuse de souris adultes à de jeunes rongeurs incapables de développer leurs propres lignées de cellules sanguines. Quatre mois plus tard, des cellules de donneurs avaient migré dans plusieurs régions du cerveau, notamment dans le cortex et l'hypothalamus. Résultats confirmés par Timothy Brazelton,

de l'université de Stanford, en Californie, qui a opté pour une approche expérimentale différente, les «receveurs» de moelle osseuse étant dans cette étude des souris adultes irradiées. Cette étude a montré que plusieurs mois plus tard, les cellules injectées ayant migré dans le cerveau, notamment dans le cortex, avaient commencé à exprimer des marqueurs neuronaux. Le travail ne fait que commencer mais d'ores et déjà les cellules de moelle osseuse semblent une voie intéressante à prospecter. Elles offriraient un avantage certain chez l'homme car elles peuvent être prélevées chez le malade lui-même (autogreffe), ce qui éviterait tout phénomène de rejet. De plus, leur utilisation ne devrait pas poser de questions d'ordre éthique, comme celles soulevées par l'utilisation de cellules neuronales embryonnaires. ■

Source : *Science*, décembre 2000.

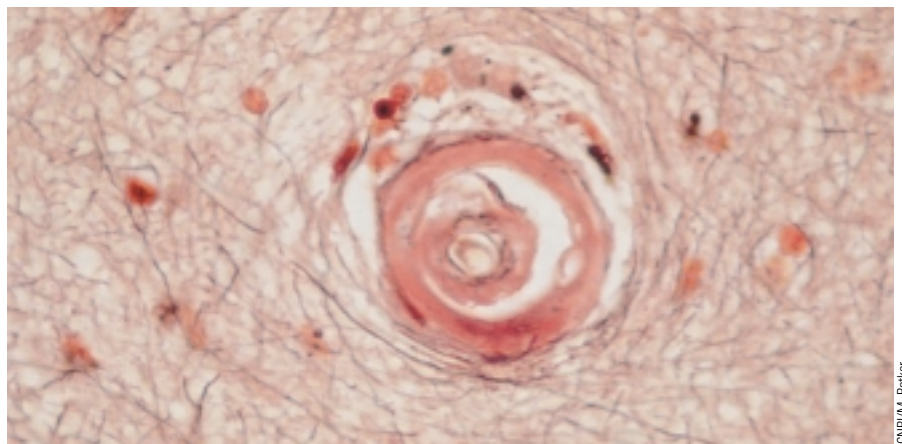
## Vers un vaccin contre la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer se caractérise par la présence dans le cerveau de plaques séniles, ou plaques amyloïdes, qui seraient à l'origine de la dégénérescence des neurones. Ces plaques résultent de l'agrégation de protéines baptisées peptides  $\beta$ -amyloïdes contenant une courte région de 4 acides aminés – composants élémentaires des protéines – qui contrôle les processus de formation et de désagrégation des plaques. Des études ont précédemment montré que le blocage de ce site régulateur à l'aide d'anticorps entraîne la solubilisation des plaques et l'inhibition de leur effet neurotoxique. Dernièrement, des scientifiques ont développé une nouvelle procédure de vaccination contre la formation des plaques amyloïdes. Ils ont eu recours à des virus infectant exclusivement les bactéries, appelés bactériophages. Modifiés pour exprimer à leur surface la courte région régulatrice du peptide  $\beta$ -amyloïde,

ces virus se sont révélés être de bons vecteurs vaccinaux. L'immunisation de modèles animaux a ainsi conduit à la production rapide et durable de grandes quantités d'anticorps très spécifiques qui désagrègent efficacement les plaques amyloïdes et augmentent la viabilité des neurones en culture.

Ce modèle vaccinal ouvre des perspectives très prometteuses chez l'homme. Il pourrait permettre la prévention et le traitement de nombreuses maladies comme la maladie d'Alzheimer ou les maladies à prions. ■

Source : *PNAS*, octobre 2000.



Détérioration d'un vaisseau sanguin cérébral chez une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer.

CNRS/M. Rojter

## Un taux de cholestérol sous contrôle...



BSIP/Chasse.net

Un taux de cholestérol élevé peut provoquer des accidents vasculaires graves.

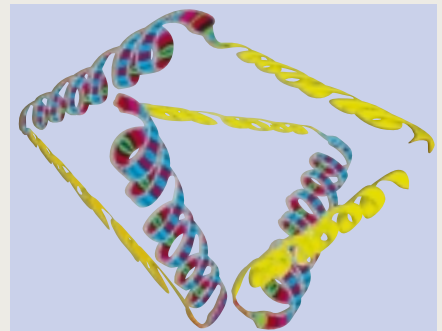
Pourquoi certaines personnes peuvent-elles ingurgiter d'importantes quantités de graisses sans présenter la moindre hypercholestérolémie, quand d'autres vont voir leur taux de cholestérol augmenter dès qu'elles font des excès? Une équipe de chercheurs américains propose une explication, après s'être penchée sur un trouble génétique rare du métabolisme lipidique, la sitostérolémie. Cette maladie, qui se manifeste par une hypercholestérolémie majeure responsable d'accidents cardiovasculaires précoces, se caractérise par deux anomalies : une absorption excessive de certaines graisses (les stérols) dans le tube digestif et l'incapacité du foie à les éliminer, les stérols s'accumulant alors dans l'organisme. Les chercheurs américains ont découvert que cette maladie est liée à des mutations sur deux gènes voisins (ABCG 5 et ABCG 8) impliqués dans le transport du cholestérol. Ainsi, chez les personnes en bonne santé, ces deux gènes agiraient simultanément pour freiner l'absorption intestinale des stérols et stimuler leur excrétion dans la bile. Des mutations majeures de l'un de ces deux gènes seraient à l'origine de la sitostérolémie. Les auteurs estiment que des défauts plus subtils, dans la régulation des protéines codées par ces gènes, pourraient expliquer certaines variations dans la réponse à un régime riche en cholestérol chez des individus en bonne santé. En approfondissant les mécanismes de régulation du métabolisme des graisses, ce travail offre de nouvelles cibles pour des traitements hypolipémiants. ■

Source : Science, décembre 2000.

## Le prion piégé

Disposer de tests plus rapides et plus sensibles serait important pour améliorer le dépistage de la maladie de la vache folle. La découverte d'une équipe suisse et autrichienne dirigée par le professeur Adriano Aguzzi, de Zurich, pourrait conduire au développement d'une génération de tests radicalement nouveaux. En analysant les protéines du sang, ces chercheurs ont constaté que l'une d'elles, le plasminogène, a la capacité de se lier aux protéines prions pathologiques (agents de la maladie) et à elles seules. Il existe en effet une forme normale de la protéine prion dans l'organisme. La forme pathologique en diffère uniquement par sa configuration dans l'espace, rendant sa détection difficile. Les tests actuels sont réalisés en deux temps : la protéine normale est d'abord éliminée, pour rechercher ensuite la présence de la protéine anormale. En usant du plasminogène comme d'un piège, le prion pourrait être détecté, même en faible quantité, dans les tissus. Si cette hypothèse se confirme, l'infection pourrait être dépistée avant que la maladie ne se déclare, et l'épidémie contrôlée dans le bétail. De plus, le travail de cette équipe pourrait aider à résoudre le mystère de la transmission de l'infection, la protéine prion pathologique ne semblant pas suffisante pour entraîner des dommages cérébraux. Elle agirait en interaction avec d'autres éléments cellulaires. Le plasminogène serait-il l'un de ces cofacteurs? ■

Source : Nature, novembre 2000.



Molécule du prion, ici représentée graphiquement.

BSIP/Cavallini, James





La greffe fait désormais partie des thérapeutiques courantes. Cependant, chercheurs et médecins continuent d'explorer différentes approches afin d'optimiser son développement.



# Réparer l'homme aujourd'hui

## ESPOIRS ET LIMITES DES GREFFES

Quarante ans après la première greffe de rein réussie entre faux jumeaux hétérozygotes, médecins et chercheurs ne cessent d'améliorer les techniques existantes et d'explorer de nouvelles voies de réparation de l'homme. Cependant, selon qu'il s'agit d'organes, de tissus ou de cellules, issus de donneurs décédés ou vivants, mettant en jeu un pronostic vital ou non vital, d'organes vivants ou bioartificiels, le champ de ce que l'on appelle la «greffe» est appréhendé aujourd'hui de façon bien différente par les scientifiques, la société et les patients. Panorama d'une thérapeutique pas comme les autres, déjà ancienne mais aux potentiels d'avenir encore à explorer par la recherche.

---

LA GREFFE : UNE RÉALITÉ AUX MULTIPLES VISAGES p. 10

GREFFE OU DIALYSE : LA NÉCESSAIRE IMPLICATION DU PATIENT p. 15

LA GREFFE DE CELLULES : UNE RÉALITÉ EN DEVENIR p. 16

VIVRE LA GREFFE AU QUOTIDIEN p. 18



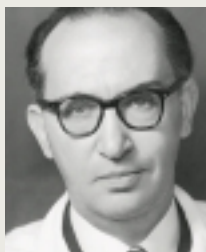
# La greffe : une réalité aux multiples visages

Dossier réalisé avec la collaboration du **Pr Didier Houssin**, directeur de l'Établissement français des Greffes.

**D**epuis une vingtaine d'années, la greffe, du moins celle des organes à fonctions simples comme le rein (qui agit comme un filtre) ou le cœur (comme une pompe), fait partie des thérapies courantes. Cependant, l'optimisation des sources de prélèvements, condition à son développement significatif, implique d'explorer des approches variées. Les chercheurs continuent donc d'approfondir diverses solutions, depuis la substitution d'organes par des organes fonctionnels compatibles de donneurs vivants ou décédés (ou d'origine animale, cf. encadré «Le point sur les xéno greffes», p. 12), jusqu'à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (cellules de la moelle osseuse à l'origine des différentes lignées de cellules sanguines),

en passant par des techniques chirurgicales sophistiquées d'irrigation sanguine de l'organe. Ces approches s'appuient sur une meilleure maîtrise des réactions immunitaires, par l'amélioration des traitements antirejet, voire par l'induction de la tolérance spécifique du greffon par le système immunitaire, ce qui, pour l'instant, n'est obtenu que chez la souris. Les recherches sur la conservation du greffon sont également actives : le conserver non plus quelques heures mais quelques jours permettrait de programmer des interventions qui, aujourd'hui pratiquées en urgence, empêchent la préparation immunitaire du receveur et augmentent donc le risque de rejet. L'amélioration de l'accès au greffon passe également par une démarche de santé publique visant à augmenter le nombre de dons d'organes à la fois par une meilleure organisation des services hospitaliers, une meilleure information du public et une législation mieux adaptée, autant de conditions qui, en France, sont en cours de mise en œuvre. L'évolution de ce contexte passe donc par une meilleure connaissance des contraintes, des espoirs et des limites de cette thérapeutique.

## Une étape décisive grâce aux recherches de J. Hamburger



**J**ean Hamburger fut l'un des premiers à comprendre que les applications de la biologie moléculaire auraient des conséquences immenses en médecine et en chirurgie. Il travailla activement à la création de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), et fut à l'origine, avec Jean Bernard, de la création de notre Fondation, faisant appel à la générosité du public pour soutenir la recherche médicale. Jean Hamburger accomplit sa

colossale œuvre de chercheur et de praticien à l'hôpital Necker, à Paris, où il avait ouvert en 1951 une unité de recherche en néphrologie. Il proposa une nouvelle classification des maladies rénales et participa à la mise au point des premiers reins artificiels. En 1959, Jean Hamburger, grâce aux découvertes de Jean Dausset dans le domaine des compatibilités tissulaires, réalisa la première transplantation au monde de rein entre faux jumeaux. En 1965, il greffa avec succès sur un patient vivant le rein d'un cadavre, ouvrant la voie à des milliers de transplantations rénales.

## La compatibilité donneur-receveur

**S**i les premières tentatives de greffe de tissus datent du milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, au sortir de la Seconde Guerre mondiale, seules les greffes entre vrais jumeaux paraissaient envisageables. C'est en 1958 que Jean Hamburger eut l'idée de sélectionner les donneurs en fonction de critères de compatibilité tissulaire fondés sur le système HLA (*Human leucocyte antigens*), découvert par Jean Dausset. En effet, chaque individu présente à la surface de ses cellules une combinaison de molécules qui lui est propre, dont la nature est définie génétiquement ; ces « marqueurs » – les antigènes HLA – forment en quel- ...



# Panorama des indications des greffes

Il existe aujourd'hui de nombreux traitements d'attente, voire des alternatives aux greffes. Cependant, dans de nombreux cas, la greffe reste une thérapeutique vitale.

## Peau

Surface brûlée (3<sup>e</sup> degré) supérieure à 50% de la surface corporelle. Cette indication est toujours vitale.

## Cornée

Cédèmes, abcès, lésions et affections dégénératives non inflammatoires ou hypervascularisées; perforations. Pas d'alternative pour restaurer la fonction.

## Cœur-poumon et poumon

Hypertension artérielle pulmonaire, mucoviscidose. Les transplantations monopulmonaires, bipulmonaires ou cardio-pulmonaires sont réalisées en grande partie en fonction de la disponibilité des greffons.

## Valves cardiaques

Infection valvulaire, infection de prothèse, intolérance des traitements chez l'enfant. Traitements d'attente ou alternatives : traitements anticoagulants, valves mécaniques; la greffe est toujours vitale en cas d'infection de prothèse valvulaire.

## Foie

1 - Défaillance fonctionnelle hépatique globale chronique (cirrhose).  
2 - Insuffisance hépatique aiguë grave (hépatite fulminante).  
3 - Déficit enzymatique spécifique sans lésion hépatique.  
4 - Hépatectomie totale.  
Dans tous ces cas la greffe est vitale.

## Cœur

Insuffisance cardiaque terminale. Traitements d'attente ou alternatives : traitement médical, assistance circulatoire, cœur artificiel.

## Rein

Insuffisance rénale chronique terminale. Traitement d'attente ou alternative : dialyse.

## Pancréas

Insuffisance pancréatique endocrine de diabète insulino-dépendant de type 1 (DID 1). Traitement d'attente ou alternative : insulinothérapie. Si une insuffisance rénale au stade terminal est associée, la greffe du pancréas peut être couplée avec celle du rein.

## Vaisseaux

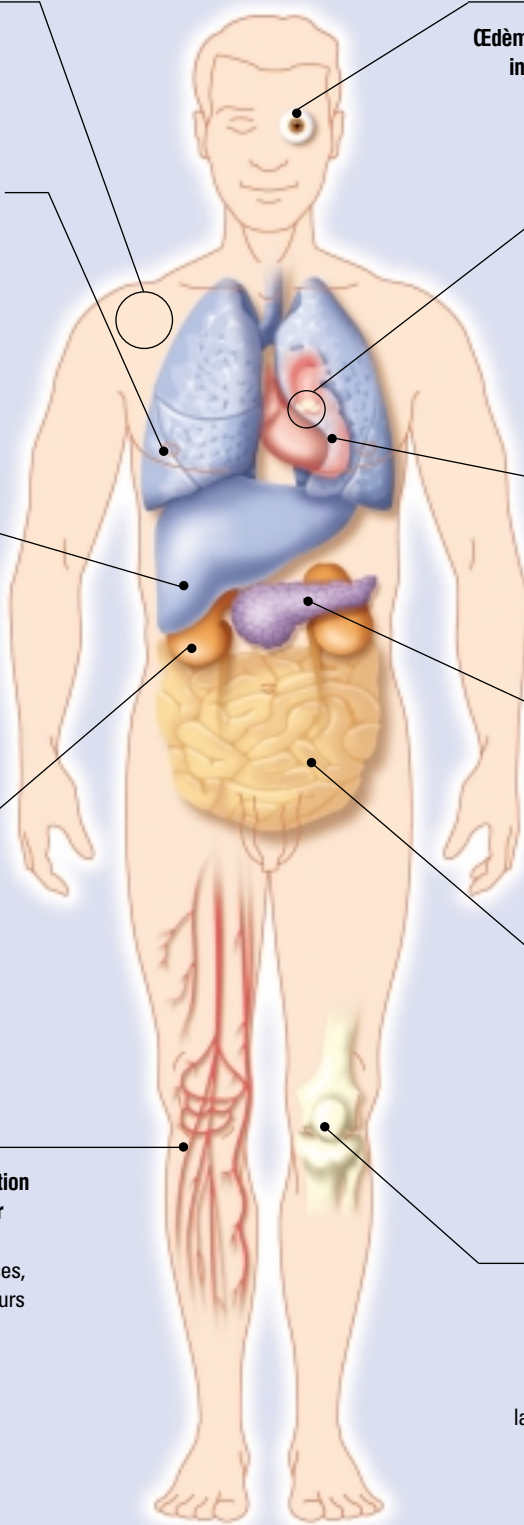
Infection de prothèse aortique, revascularisation d'artères ou de veines, accès vasculaire pour hémodialyse, maladie de Lapeyronie. Traitements d'attente ou alternatives : prothèses, traitements anticoagulants; la greffe est toujours vitale en cas d'infection de prothèse aortique.

## Intestin

Défaillance fonctionnelle de l'intestin grêle. Traitement d'attente ou alternative : nutrition parentérale; en cas de complications vasculaires, métaboliques ou hépatiques de la nutrition parentérale, la greffe est vitale.

## Os

Pertes de substances segmentaires, comblements de cavités. Traitements d'attente ou alternatives : prothèses, stabilisation de la détérioration du tissu osseux; la greffe est toujours vitale chez les personnes âgées.





## «L'introduction, dès 1950, des traitements dits "immunosuppresseurs" a été une avancée majeure dans le domaine des greffes.»

••• que sorte sa «carte d'identité» tissulaire. Le rejet de greffe correspond à une réaction immunitaire orchestrée par les globules blancs (lymphocytes B et T) du receveur, dirigée contre des antigènes HLA reconnus comme étrangers. Une greffe sera d'autant mieux tolérée que le donneur est un proche parent. L'introduction des traitements dits



**La greffe de rein**, actuellement la plus répandue, souffre du manque de greffons.

«immunosuppresseurs», qui diminuent ou suppriment la réponse immunitaire, a été une avancée majeure dans le domaine des greffes. L'action des différents types d'immunosuppresseurs détruit les acteurs de la défense immunitaire en bloquant leur multiplication ou en les empêchant d'accomplir leurs fonctions. Ainsi, les corticostéroïdes, découverts en 1950, diminuent l'ensemble des défenses de l'organisme. D'autres médicaments plus sélectifs, comme la ciclosporine, bloquent l'activité des lymphocytes T, premiers responsables du rejet. La découverte de ses propriétés, en 1972, par Jean-François Borel (Sandoz, Bâle), a amélioré de façon spectaculaire le pronostic des greffes. Mais l'action bénéfique de ces traitements en ce qui concerne l'acceptation de la greffe se double d'un effet pervers : les patients deviennent sensibles aux infections et risquent de développer des tumeurs. Actuellement, la stratégie thérapeutique consiste à associer plusieurs médicaments à faibles doses, ce qui permet d'obtenir le niveau d'immunosuppression désiré et de diminuer le risque de toxicité inévitablement associé à chaque produit (effets secondaires au niveau des reins, du foie, de la moelle...). Fondés sur des associations en bi- ou tri-thérapie de corticoïdes, d'azathioprine et de ciclosporine, ou d'autres molécules plus récentes, les traitements immunosuppresseurs sont plus efficaces et de mieux en mieux maîtrisés, même si leurs effets secondaires restent souvent sévères (cf. dossier «La transplantation d'organes, un espoir pour la vie» sur [www.frm.org](http://www.frm.org), le site Internet FRM).

### Le point sur les xéno greffes

La pratique de la xéno greffe, qui correspond à une greffe entre deux individus d'espèces différentes, se heurte à des difficultés techniques ainsi qu'à de fortes résistances éthiques et culturelles. A long terme, elle permettrait de disposer de réservoirs de greffons issus d'élevages spécialisés. Pour l'instant, les recherches portent sur la découverte de nouvelles méthodes d'induction de tolérance applicables aux maladies auto-immunes et aux allogreffes, et ouvrent des perspectives dans les domaines de la thérapie génique ou du développement d'organes de suppléance. La production d'un animal transgénique exprimant un gène humain destiné à limiter le rejet est une avancée récente. Mais de multiples transgènes seront indispensables pour limiter le phénomène de rejet, et cette technique devra en associer d'autres. Les recherches les plus intensives se portent sur le porc (taille des organes adéquate, facilité et faible coût de reproduction, connaissances acquises dans la reproduction de lignées exemptes d'organismes pathogènes spécifiques). Les essais cliniques chez l'homme sont encadrés par l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, l'Agence française de sécurité des aliments et l'Etablissement français des Greffes.

### Organes, tissus, cellules : que greffe-t-on aujourd'hui ?

**P**arallèlement à ces progrès, les succès des greffes se sont multipliés. Les premières transplantations rénales réussies entre faux jumeaux datent de 1959 (l'une à Paris, sous la direction de J. Hamburger, l'autre à Boston, sous la direction de J. Merrill). En 1967, la première greffe de cœur réalisée au Cap par Christian Barnard (survie à dix-sept





La greffe d'un organe à fonctions simples comme le cœur (qui agit comme une pompe) est aujourd'hui couramment réalisée.

jours) rencontrait un large écho médiatique. Ont suivi des transplantations de foie, de pancréas, de bloc cœur-poumons... Les greffes d'organes, qui visent à restaurer le fonctionnement défaillant de l'organe (en lui substituant un organe sain compatible), puis à maintenir le bénéfique fonctionnel et, enfin, à améliorer la qualité de la vie (restauration des relations socioprofessionnelles, possibilité de grossesse...), se sont diversifiées (voir infographie page 11). Leur taux de réussite s'est amélioré : aujourd'hui, plus de 80% des transplantés du cœur ou du foie survivent à deux ans.

## Une procédure lourde et complexe

Les greffes de tissus (cornées, os, tendons, ligaments, peau, valves cardiaques ou vaisseaux) sont toujours des allogreffes (cf. glossaire). Ne provoquant pas de réactions de rejet, elles sont largement utilisées depuis plusieurs années (le taux de réussite des greffes de cornées non inflammatoires est de 95%). L'activité liée à ce type de greffes est constituée en entités homogènes : prélèvement, réception dans une banque de tissus, préparation, validation, conservation, distribution sur la base du respect des bonnes pratiques de laboratoire et des règles éthiques (sécurité,

traçabilité). En France, environ 15 000 greffons sont prélevés chaque année. Les greffes de cellules souches hématopoïétiques (cellules du sang périphérique, du sang placentaire ou de la moelle osseuse) font partie de l'arsenal thérapeutique des maladies hématologiques et des cancers. Elles sont destinées aux receveurs résistant aux autres formes de traitements. Sur un total d'environ 3 000 greffes de cellules par an, les autogreffes représentent 80% des indications de cancers, la pratique des allo-greffes étant encore difficile et limitée. Tout se greffe donc, ou presque... Mais la procédure thérapeutique reste lourde et complexe. Ses modalités diffèrent notamment en fonction du statut du donneur. A partir d'un donneur vivant, elle concerne les poumons, le foie, les reins et la moelle osseuse, et pose essentiellement deux questions : celle du risque du décès du donneur, encore non totalement maîtrisé ; celle de la gestion de la relation entre le donneur et le greffé, mettant souvent en jeu la dépendance du greffé en cas de succès, ou la culpabilité du donneur en cas d'échec.

## Une nouvelle loi éthique en cours de préparation

Face à la pénurie d'organes, la nouvelle loi éthique en cours de préparation devrait élargir les conditions du don aux conjoints, alors qu'elles sont actuellement limitées aux parents proches. Quant au prélèvement sur donneur décédé, sa limite principale est d'ordre clinique : la mort encéphalique doit avoir été diagnostiquée. Elle entraîne l'arrêt définitif de l'activité du cerveau (tronc cérébral et hémisphères) et, à très court terme, la destruction de l'organisme entier. La loi de bioéthique de juillet 1994 prévoit que, dans ce cas, le principe de consentement présumé doit être appliqué. Mais ce principe, par manque d'informations sur ce qu'est la mort encéphalique, sur l'utilité de la greffe et les conditions médicales, sanitaires et éthiques du prélèvement (voir «Du donneur au receveur», page 14), se heurte encore trop souvent à la réticence des familles. Informer précisément le receveur est tout aussi nécessaire. Pour le patient, la décision d'échanger un déficit grave, ...

La ciclosporine constitue aujourd'hui le principal traitement antirejet.



## Glossaire

- **Allogreffe :** greffe entre deux individus de même espèce.
- **Anticorps :** molécules produites par les lymphocytes B du système immunitaire, qui réagissent avec les antigènes n'appartenant pas à l'organisme.
- **Antigène :** substance identifiée comme étrangère à l'organisme et susceptible de déclencher une réaction immunitaire en provoquant la formation d'anticorps.
- **Autogreffe :** greffe dans laquelle le greffon est prélevé sur le sujet lui-même.
- **Transplantation-greffe :** dans son sens strict, la greffe s'applique aux tissus, alors que la transplantation d'un organe réclame le rétablissement du courant sanguin, mais les deux termes sont utilisés indifféremment.
- **Xéno greffe :** greffe entre deux individus d'espèces différentes.



### Du donneur au receveur



**Diagnostic de la mort encéphalique.**



**Information de la famille.**  
Recherche

de la volonté du défunt (carte de donneur, Registre de refus). Recueil de témoignages.



**Recherche des antécédents médicaux**

du défunt et d'une éventuelle maladie transmissible.



**Prélèvement et restitution du corps du donneur à sa famille.**



**Choix des receveurs**

inscrits sur la liste d'attente en fonction des priorités et de la compatibilité donneur-receveur.



**Greffes des receveurs.**

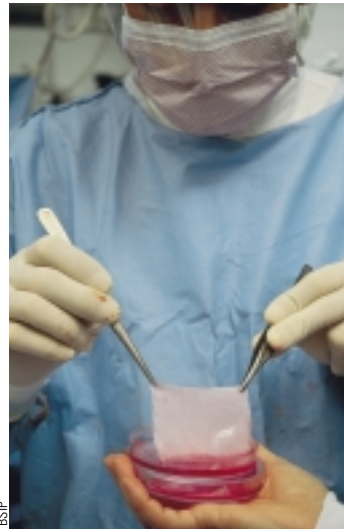
Au niveau local, l'établissement de santé autorisé assure la coordination hospitalière. Au niveau régional, l'Établissement français des Greffes assure une coordination interrégionale (interrogation du Registre national des refus, régulation des prélèvements multi-organes, répartition des greffons), une coordination permanente et optimale entre les deux niveaux.

...parfois vital, contre une vie très contraignante (maladies, affaiblissement du système immunitaire, prise médicamenteuse à vie, modification du rapport au corps) n'est en rien anodine. A titre d'exemple, un receveur de main à Lyon, ne supportant plus ni ses traitements ni l'idée de se servir d'une main étrangère, a récemment souhaité se faire amputer. En outre, comme le souligne Didier Houssin, le directeur de l'Établissement français des Greffes (EfG), «*la greffe est encore loin de représenter l'horizon d'innocence biologique que l'on en attend, car*

*les mécanismes de rejet et de récurrences de maladies sur le greffon, notamment sur le foie et le rein, sont encore mal connus*». Le rejet du greffon reste le risque majeur. La réaction immunitaire du receveur est induite par les lymphocytes T, qui reconnaissent les antigènes du greffon et prolifèrent. Les lymphocytes T CD4 produisent des messagers chimiques qui mobilisent les défenses de l'organisme, tandis que les lymphocytes T CD8 dits «cytotoxiques» s'attaquent directement au greffon. Cette dernière catégorie est responsable des rejets dits «aigus», observés au bout d'une semaine environ dans 30% à 50% des cas. Quant au rejet chronique (dégradation progressive de la fonction de l'organe transplanté), il a pour conséquence la constitution de fibroses et de lésions vasculaires qui, à terme, entraînent la perte totale du greffon.

## Une alternative : les organes bioartificiels

La transmission d'infections et de tumeurs pose également un problème central. Au cours d'une greffe d'organe, les risques infectieux sont mineurs, le principal étant l'induction d'un cancer à moyen terme (un à dix ans) par le virus d'Epstein-Barr (pouvant provoquer des lymphomes), par le virus Herpès 8 (responsable du sarcome de Kaposi) ou par les *Human Papilloma Virus* (à l'origine de cancers génitaux). Dans le cas des greffes de cellules souches, des infections fongiques ou des sep-



**La greffe de peau**, qui nécessite une mise en culture préalable, se pratique pour traiter les brûlures.

témies consécutives à l'aplasie peuvent intervenir. Parmi ces infections, le sida et les hépatites B et C constituent les risques les plus importants contre lesquels il n'existe encore aucun traitement satisfaisant.

Dans ce contexte, l'utilisation de cellules comme matériaux de reconstruction d'organes défaillants constitue une voie de recherche prometteuse pour des organes comme le foie, le rein, la vessie (ainsi que les vaisseaux) qu'on ne peut remplacer par des prothèses artificielles en raison de la complexité et de la diversité de leurs fonctions. L'enjeu d'organes «bioartificiels» (mi-vivants, mi-artificiels) est alors de prolonger la vie des tissus très endommagés en les régéné-

rant. Le foie est l'objet des recherches les plus nombreuses, car ses affections représentent un problème majeur de santé publique. Le principe d'un prototype à l'étude en Grande-Bretagne (1) est de recréer un circuit sanguin extracorporel qui transmette le plasma du patient depuis les tissus endommagés de son foie jusqu'à un foie bioartificiel constitué d'un disque épais d'hépatocytes (cellules du foie) en culture.

## Pallier le déficit de greffons

Le plasma est introduit dans le foie bioartificiel grâce à un réseau très dense de tubes perméables. Les hépatocytes du foie bioartificiel recréent une structure similaire à celle du foie naturel et traitent le plasma (apport d'oxygène et de protéines, élimination d'oxyde de carbone et de toxines). Une fois détoxifié, le plasma est réinjecté dans le foie du patient. Ainsi, pendant l'utilisation du foie bioartificiel, les hépatocytes du patient se régénèrent. Si la greffe est une pratique en plein essor, rendue de plus en plus fiable par une maîtrise croissante des traitements antirejet, la recherche d'alternatives biotechnologiques à la transplantation d'organes représente pour les patients en attente de greffe un réel espoir de pallier le déficit de greffons... ■

(1) Laboratoires d'Alastair Strain, à l'hôpital Queen Elizabeth de Birmingham.



# Greffe ou dialyse : la nécessaire implication du patient

**L'alternative greffe/techniques d'épuration extrarénales met en jeu la nécessaire responsabilisation du patient face à son traitement. Une dimension déterminante dans des contextes thérapeutiques toujours très contraints.**

L'avis du **Pr Bernard Charpentier**, chef du service de néphrologie de l'hôpital Bicêtre (Kremlin-Bicêtre).

Il existe trois stratégies thérapeutiques pour pallier la défaillance du rein : la greffe, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale. La greffe consiste à substituer au rein défaillant un rein compatible. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale sont des techniques d'épuration extrarénale, la première faisant appel à des appareils de dialyse fonctionnant sur circulation extracorporelle, la seconde utilisant la membrane péritonéale comme membrane filtrante et fonctionnant par remplissage et vidange d'un liquide de dialyse introduit dans la cavité péritonéale. Dans l'attente de greffe, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale assurent une bonne survie. Elles sont cependant vécues comme des servitudes et des facteurs de désocialisation : l'hémodialyse est pratiquée trois fois par semaine à l'hôpital, à raison de quatre heures par séance, la dialyse péritonéale est effectuée à domicile sur trois cycles de cinq à six heures par jour, tous les jours. Cette dernière méthode, qui permet cependant une plus grande autonomie du patient, puisqu'il change lui-même ses poches de liquide de dialyse et n'est pas contraint à l'immobilisation, exige en revanche d'excellentes conditions d'habitat (espace, hygiène). Quant à l'hémodialyse, elle n'est pas exempte d'effets sur l'état général (grande fatigue, vieillissement vasculaire) ; en outre, chez les femmes, elle retentit sur la qualité de vie et rend difficile la grossesse ; chez les hommes, elle entraîne une baisse de la libido. Comparativement, la greffe assure une meilleure qualité de vie, ainsi qu'une bonne insertion affective et socioprofessionnelle. Néanmoins, elle ne met pas totalement à l'abri du risque de mortalité (4% de décès), et sa difficulté majeure reste la gestion de la pénurie d'organes, qui se traduit par une attente de greffon qui peut excéder trois ans pour un rein. Sa deuxième limite importante est l'obligation, pour prévenir le rejet, de se plier à une surveillance régulière et de prendre des traitements immunosuppresseurs à vie, traitements qui, en outre, provoquent une baisse des défenses immunitaires pouvant entraîner une augmentation de la cancérogenèse, notamment cutanée. Chacune de ces techniques comporte donc des contraintes majeures. Si bien qu'il ne s'agit pas de choisir entre l'une ou l'autre, mais, d'une part, d'en évaluer les performances en fonction de l'âge et de l'état physiologique et, d'autre part, d'en présenter clairement les contraintes au patient. Pour la greffe, il est fondamental d'informer sur l'attente de greffon et sur les exigences des traitements immunosuppresseurs, pour les techniques d'épuration extrarénale, sur les conditions de mise en œuvre et sur les incidences en termes de qualité de vie. Dans tous les cas, la motivation du patient, son implication dans le traitement et sa totale adhésion aux contraintes qui y sont associées font partie des conditions fondamentales pour assurer le succès de la stratégie thérapeutique adoptée.



« Il ne s'agit pas de choisir entre l'une ou l'autre des techniques, mais d'en évaluer les performances en fonction de l'âge et de l'état général et d'en présenter clairement les contraintes au patient. »



Avec le concours du **Pr Marc Peschanski**, unité Inserm U.421, hôpital Henri-Mondor de Créteil, du **Dr François Pattou**, équipe RIT-M Inserm/université de Lille II et CHRU de Lille et du **Pr José-Alain Sahel**, EMI 9918 de Strasbourg.

# La greffe de cellules : une réalité en devenir

Pour les patients atteints de certaines maladies incurables ou nécessitant des traitements contraignants, la greffe de cellules représente un grand espoir. Cependant, cette technique est liée à la disponibilité des sources biologiques, donc à la recherche de solutions alternatives au prélèvement, ainsi qu'à une évolution de son cadre législatif.

**E**n vingt ans, les recherches en génie tissulaire ont réussi à franchir le pas qui séparait la réparation naturelle de la reconstruction de tissus en laboratoire. Avec le développement des cultures de cellules souches, la médecine dite «régénérative» est née...

## Remplacer les neurones

Ainsi, les perspectives de traitement des maladies dégénératives se trouvent totalement relancées par la possibilité de greffer des cellules nerveuses dans le cerveau. L'autoprélèvement de cellules de moelle osseuse et la transformation de celles-ci en cellules présentant certaines caractéristiques neuronales

en vue d'une autogreffe apparaissent une stratégie particulièrement fructueuse (voir «Echos scientifiques», page 6). L'équipe du Pr Marc Peschanski (unité Inserm U.421, hôpital Henri-Mondor de Créteil) a choisi une autre voie : il y a quatre ans, les chercheurs ont pratiqué une greffe de cellules neuronales embryonnaires dans le cerveau de cinq patients atteints de maladie de Huntington, maladie neurodégénérative génétique menant à la démence. Aujourd'hui, trois de ces patients ont repris certaines de leurs activités. En l'absence totale d'autre possibilité de traitement, le succès est d'importance. Plus précisément, des neurones embryonnaires, qui ont la capacité de faire pousser des prolongements (les axones) et de se «connecter» aux neurones adultes, ont été injectés dans le site de localisation de la maladie (le striatum). En quelques mois, le réseau neuronal du striatum dégradé s'est reconstitué, et les patients ont récupéré une grande partie de leurs capacités motrices et intellectuelles. «Ce succès clinique est l'aboutissement d'un travail de recherche fondamentale mené depuis quinze ans,

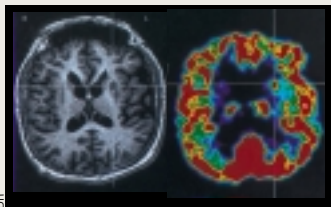
qui a montré que le cerveau est un réseau tridimensionnel possédant une véritable capacité plastique, donc accessible à des stratégies thérapeutiques fondées sur la reconstruction neuronale», souligne Marc Peschanski. Cependant, ce type d'approche n'est possible qu'en autorisant les chercheurs à travailler sur un matériel biologique éthiquement sensible, ici les cellules fœtales.

## Soigner le diabète

Dans un autre domaine, l'équipe du Dr François Pattou (équipe RIT-M Inserm/université de Lille II et CHRU de Lille) a montré que la greffe d'îlots de Langerhans pouvait représenter une solution prometteuse à l'insulinothérapie du diabète de type 1. Ce diabète est dû à la destruction par le système immunitaire de cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans responsables, dans le pancréas, de la sécrétion régulée de l'insuline (cf. dossier «Vaincre les diabètes», *Recherche & Santé* n° 84). L'objectif de la greffe est donc de transplanter de nouveaux îlots fonctionnels, prélevés sur donneur décédé après mort encéphalique. Mais la quantité et la qualité des îlots à greffer restent

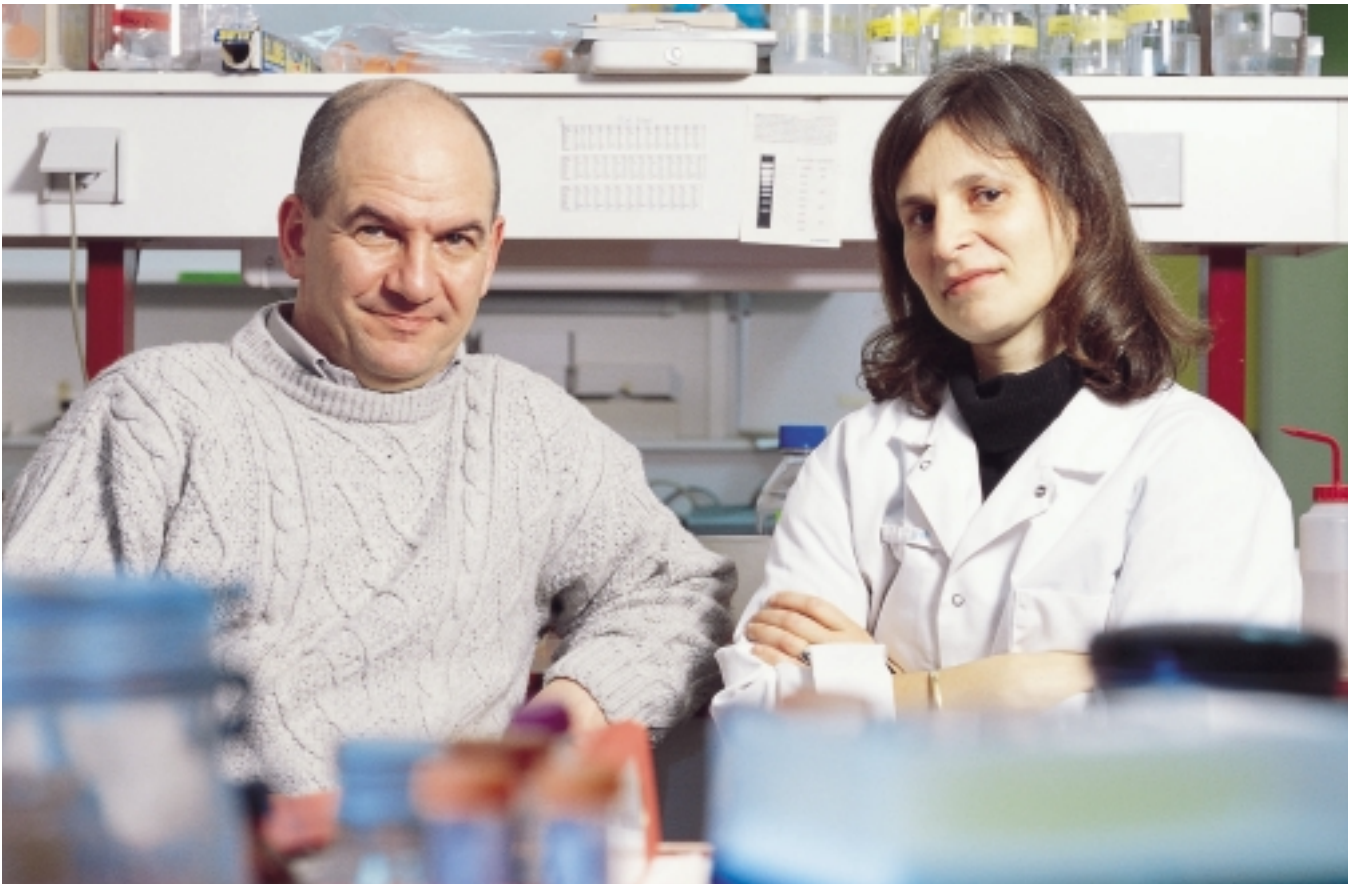
## Résultats

Les images du cerveau d'un malade greffé (à gauche par résonance magnétique nucléaire et à droite en tomographie à émission de positrons) montrent l'activité métabolique. Le centre de la croix, sur chacune des images, identifie un greffon caractérisé par une activité métabolique normale alors que les structures voisines sont hypométaboliques du fait de la maladie.





## «Le cerveau est accessible à des stratégies thérapeutiques fondées sur la reconstruction neuronale.»



Luc Barisvello

**Le Pr Marc Peschanski** (à gauche) et le **Dr Anne-Catherine Bachoud-Lévy** (à droite) travaillent sur la greffe de cellules neuronales.

une question préoccupante, d'autant que deux ou trois donneurs sont nécessaires pour une greffe.

*«Une stratégie séduisante vient d'émerger, avec la mise en évidence récente, au sein du pancréas humain, de cellules souches capables de se multiplier et de se transformer en cellules  $\beta$  ex vivo»,* explique François Pattou. Mais cette perspective reste lointaine. En pratique, la greffe d'îlots peut être réalisée au prix d'un traitement immunosuppresseur puissant, chez des patients atteints de formes sévères, ou en association à une greffe de rein. Cependant, tant que des sources abondantes

de cellules sécrétrices ne sont pas mises au point, l'insulinothérapie reste la base du traitement du diabète de type 1.

### Combattre la cécité

Les recherches sur les greffes de cellules dans la rétine sont également bien avancées. L'équipe Inserm du Pr José-Alain Sahel (EMI 9918 «Physiopathologie cellulaire et moléculaire de la rétine» de Strasbourg) a ainsi montré que la perte de la vision dans le cadre de maladies rétinienne entraînant la cécité était liée à la dégénérescence des cônes, cellules responsables de la vision des couleurs et de l'acuité

visuelle. Cette dégénérescence étant elle-même secondaire à celle des bâtonnets, qui assurent la détection de la lumière dans des conditions de faible luminosité.

La mise en évidence de ces mécanismes a conduit, il y a quatre ans, à la mise au point de plusieurs stratégies thérapeutiques, dont l'une consiste à transplanter les bâtonnets, ce qui pourrait permettre, chez des malades ayant gardé au moins 5° de vision centrale, de ralentir la dégénérescence des cônes de 50%. Une greffe de 5% à 10% des bâtonnets est capable, dans des modèles expérimentaux, de sauver

50% des cellules. Une difficulté réside dans le fait que la greffe de bâtonnets est conditionnée au don de globes oculaires, que la loi n'autorise que dans le cadre de prélèvements multi-organes après mort encéphalique.

*«Or ces prélèvements, comme c'est le cas pour la cornée, pourraient être réalisés aussi après un décès survenu dans les conditions habituelles, puisque ces cellules survivent vingt-quatre heures après le décès»,* déplore le Pr José-Alain Sahel. Dans l'attente d'une modification de la loi, les chercheurs continuent d'explorer d'autres voies thérapeutiques pharmacologiques. ■



## LES GREFFES

Avec la collaboration de **Corinne Spodek**, psychologue clinicienne, service de néphrologie à l'hôpital Armand-Trousseau jusqu'en 1999, **Maryvonne Péard**, surveillante coordinatrice des prélèvements d'organes et de tissus au centre hospitalier du Mans, **Gérard Torpier**, président de l'association nationale Transhépate et enfin de la **fédération France Adot**.

# Vivre la greffe au quotidien

*La vie des candidats à la greffe et des greffés est très assujettie aux contraintes de la maladie. La souffrance de la famille du donneur décédé est également très forte. Des expériences difficiles qu'un entourage hospitalier et extra-hospitalier très présent s'efforce d'accompagner.*

## Psychologie

## Etre malade, c'est aussi exister en dehors de la maladie

Le rôle de la psychologue clinicienne est d'aider les adultes et les enfants en attente de greffe à ne pas faire de leur maladie l'élément unique d'identification («*J'ai une maladie*» n'est pas «*Je suis malade*») mais à l'intégrer au reste de leur vie. Tel est l'un des messages de *Petites Histoires de reins du tout*, une vidéo indépendante réalisée avec la participation de l'hôpital Trousseau et du CHU de Lille, où les enfants dialysés et greffés parlent de leurs angoisses, mettent en scène leurs espoirs et leur joie de vivre. Médiatrice, la psychologue clinicienne cherche avec le médecin et l'équipe soignante à organiser une vie quotidienne active malgré les multiples contraintes et à inciter la famille à construire des projets de vie avec l'enfant. L'instituteur de dialyse, l'assistante sociale (à l'hôpital) et l'instituteur scolaire (à l'école) prennent en compte les conditions de vie de ces enfants sans les marginaliser (y compris par la pitié). Globalement, l'entourage de l'enfant dialysé doit s'attacher à gérer le savant dosage consistant à tenir compte d'une maladie lourde, tout en la dédramatisant.



BSIP/Ethidige



## Liaison

## Développer la solidarité entre les personnes en attente de greffe et les greffés

De nombreuses associations développent des liens entre les patients en attente de greffe et les greffés. Par exemple, les associations de Transhépate sont présentes sur les plateaux techniques de transplantation hépatique français. En relation avec les équipes hospitalières, ses membres, tous bénévoles et malades greffés de foie, témoignent de leur expérience auprès des personnes qui viennent d'apprendre leur diagnostic, afin de les aider à surmonter ce qui est toujours vécu comme une catastrophe. A la demande des équipes chirurgicales, ils participent aux consultations de pré-greffe. L'association sert aussi les intérêts collectifs des patients en les représentant auprès des instances nationales. Sa philosophie est fondée sur l'entraide de greffés à de futurs greffés.



## Prélèvement

### Respecter la douleur de la famille du défunt

L'appel du médecin réanimateur à la surveillante coordinatrice donne le coup d'envoi d'un processus intensif d'environ seize heures pour organiser le prélèvement des organes du défunt en état de mort encéphalique. L'apparence de ce défunt – il semble encore vivant – rend particulièrement difficile la tâche du médecin coordinateur qui doit annoncer la mort à la famille. Cette longue discussion inaugure le processus de deuil. Ce n'est que lorsque l'idée de la mort est « acceptée » que la question du prélèvement est posée par la coordinatrice hospitalière. Il s'agit strictement de rechercher l'avis du défunt sur le don de ses organes à travers le témoignage de la famille, sans faire porter le poids de cette décision sur elle. Ces moments difficiles sont pris en charge par des personnes expérimentées. Par la suite, tout au long du processus (examens, recherche de receveurs, organisation de la venue des équipes transplantées, prélèvement au bloc opératoire), la coordinatrice maintient un contact permanent avec la famille, afin de l'informer, et de l'aider dans cette épreuve douloureuse.

## Solidarité

### Encourager le don éclairé

France Adot, fondée en 1969 par Jean Dausset, prix Nobel de médecine et implantée à l'hôpital Saint-Louis à Paris, regroupe 95 associations départementales de donneurs, qui ont pour objectif de promouvoir, dans le respect de l'éthique, le don d'organes, de moelle osseuse, de tissus et de cellules. Cet important réseau national lui permet d'organiser des manifestations nationales et de coordonner des actions locales en lien étroit avec les donneurs, les associations de malades, les hôpitaux, les laboratoires d'histocompatibilité, les établissements de transfusion, l'Etablissement français des Greffes et les pouvoirs publics. La fédération délivre gratuitement une carte autorisant le don d'organes et de tissus humains.

## Adresses utiles

- **Coordination France Moelle Espoir :**  
rue des Commandeurs,  
73360 Les Echelles.  
Tél. : 0479366127.
- **Etablissement français des Greffes (EFG) :**  
5, rue Lacuée, 75012 Paris.  
Tél. : 0144675550.
- **France Adot, fédération des associations pour le don d'organes et de tissus humains :** BP 35,  
75462 Paris Cedex 10.  
Tél. : 0142456340.
- **Fédération française des associations des greffés du cœur et des poumons (FFAGCP) :** 177, rue de Charonne, 75011 Paris.  
Tél. : 0140099188.
- **Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux dialysés et transplantés (FNAIR) :** 31, rue des Frères-Lion, 31000 Toulouse.  
Tél. : 0561625462.
- **France Transplant, Hôpital Saint-Louis - Centre Hayem :** 1, av. Claude-Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10.  
Tél. : 0142494810.
- **Transhépate, association nationale des déficients et transplantés hépatiques :** 6, rue de l'Aubrac, 75012 Paris.  
Tél. : 0140190760.
- **Trans-Forme, association fédérative française des sportifs transplantés et dialysés :** 66, bd Diderot, 75012 Paris.  
Tél. : 0143467546.
- **Une chance pour la vue CMS de santé :** rue Malbec, 31000 Toulouse.  
Tél. : 0561057331.





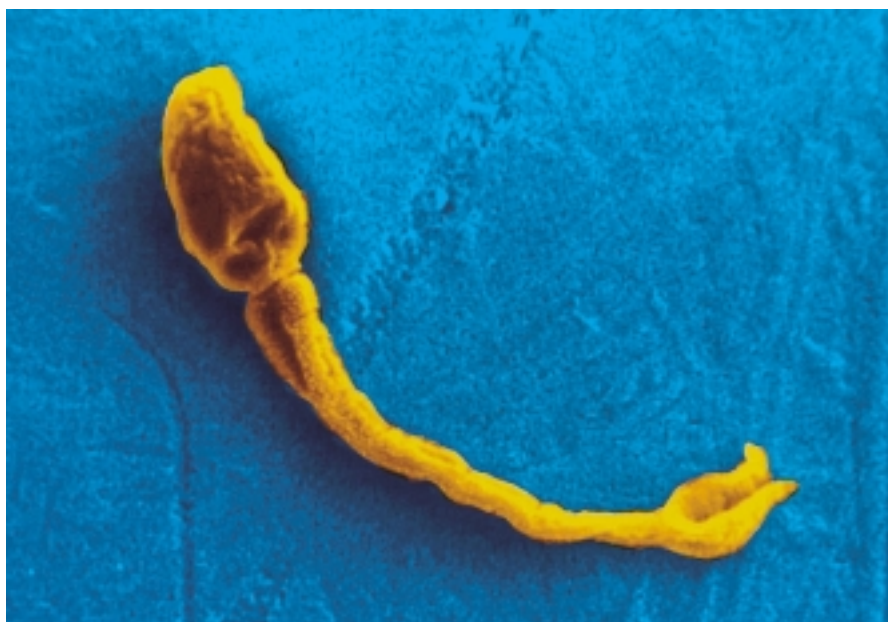
**Vos dons jouent un rôle capital dans l'avancement des travaux de recherche médicale. Explorer de nouvelles pistes de recherche, multiplier les échanges entre les disciplines et les chercheurs, déceler plus précocement certaines pathologies graves pour mettre en place plus rapidement les traitements, découvrir la meilleure prise en charge diagnostique puis thérapeutique..., tels sont les principaux objectifs que s'est fixés la Fondation pour la Recherche Médicale en multipliant ses programmes. Cette rubrique « Vos dons en action » présente quelques exemples des 700 projets que vous soutenez chaque année à travers la Fondation.**

## Microparticules vaccinales : une stratégie innovante contre les schistosomiasés

**A**u second rang mondial des maladies parasitaires mortelles, les schistosomiasés, appelées aussi bilharziosés, sont dues à des vers (les schistosomes) qui, suivant les espèces, provoquent des lésions au niveau du foie et de la rate ou au niveau du système uro-génital. Le bilan est lourd : 200 millions de personnes infectées dans le monde et 600 000 morts par an. Pour traiter cette affection, un médicament existe mais il coûte cher pour les pays en voie de développement et n'empêche pas la réinfection. D'où l'intérêt de mettre au point un vaccin. A l'Institut Pasteur de Lille, l'équipe du Pr Capron et du Dr Riveau s'y emploie. Son choix s'est porté sur une technique innovante : l'utilisation de microparticules biodégradables pour administrer un vaccin recombinant. Cette technique offre de multiples avantages pour les pays pauvres des régions tropicales et subtropicales. Tout d'abord, les microparticules garantiront à tous les patients une immunité durable, sans

qu'il soit nécessaire d'effectuer des rappels. Ensuite, le vaccin pourra être administré simplement par voie orale car les microparticules traversent aisément les muqueuses. *«L'aide de la Fondation pour la Recherche Médicale a été très importante car c'est grâce à elle que nous avons pu*

*développer la microencapsulation à Lille»,* explique le Dr Baras, qui a mis au point cette technique et qui envisage de développer cette nouvelle stratégie pour un autre vaccin. Les résultats sont encourageants et *«les essais cliniques débiteront prochainement»,* annonce le Dr Baras.



**Schistosoma mansoni** est un ver parasite (larve à queue fourchue) à sexe séparé, responsable chez l'homme de la schistosomiase intestinale.

# Maladie de Parkinson : premiers symptômes tardifs



Marc Carbonare

**Le Dr François Leviel** étudie l'activité neuronale du cerveau dans la maladie de Parkinson.

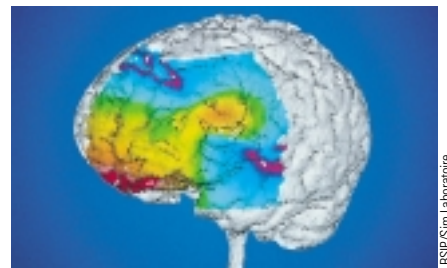
**L**ors de la maladie de Parkinson, la dégénérescence des neurones localisés dans la substance noire du cerveau est associée à l'apparition de difficultés motrices et d'un tremblement de repos. En temps normal, ces neurones libèrent dans le striatum voisin de la dopamine modulant l'activité d'autres neurones riches en récepteurs dopaminergiques. Chez les malades, les premiers symptômes apparaissent

tardivement, un peu comme si, pendant longtemps, le cerveau compensait la perte neuronale. L'équipe du Dr Vincent Leviel (CNRS, Cermep puis ERS 2019, Lyon) cherche à savoir comment. Grâce à une bourse de la Fondation pour la Recherche Médicale, Christine Dentresangle a démontré dans sa thèse, que chez l'animal des destructions très localisées de neurones dopaminergiques provoquent dans un premier temps une augmentation de la dopamine autour des cellules réceptrices. *«Il semble que le cerveau mette en place un mécanisme compensatoire qui débute par l'activation d'une autre voie de transmission, celle du glutamate»*, explique le Dr Leviel. Dans ce processus, l'activité des neurones à dopamine n'est pas modifiée, mais la libération de ce neuromédiateur augmente localement. *«Or, la dopamine en excès est neurotoxique, tout comme le glutamate. On entrerait ainsi dans un cercle vicieux de compensation qui accélérerait peu à peu la dégénérescence neuronale. S'il était possible de suivre ces modifications métaboliques précoces chez les patients, on pourrait certainement améliorer leur traitement»*, conclut-il. A terme, ce travail pourrait donc contribuer au développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques.

## Contre l'épilepsie, l'autocontrôle ?

**P**armi les épilepsies, celles qui touchent le lobe temporal du cerveau sont les plus fréquentes et les plus résistantes aux traitements. *«Le caractère imprévisible des crises et leurs symptômes incontrôlables affectent profondément la qualité de vie de ces patients. Il est donc important de développer des thérapies qui soient aussi fondées sur la compréhension de la physiopathologie de ces crises»*, souligne le Dr Reibel Foisset, dont les travaux dans le laboratoire du Pr Marescaux à la faculté de médecine de Strasbourg (unité Inserm U.398) ont bénéficié du soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale. La crise d'épilepsie entraîne dans l'hippocampe une augmentation de la synthèse d'un facteur de croissance neuronale nommé BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Les chercheurs ont montré qu'une perfusion intracérébrale de BDNF chez le rat ralentit l'apparition des crises.\* Ces effets protecteurs pourraient résulter de l'induction par le BDNF d'une augmentation de la synthèse d'une molécule, le neuropeptide Y. Il semble donc que l'organisme tente lui-même de contrôler les crises. *«La possibilité de "stimuler" de tels mécanismes constitue bien sûr un enjeu thérapeutique»*, explique le Dr Reibel Foisset, qui reste prudente. *Nos résultats apportent un nouvel éclairage sur la physiopathologie des épilepsies du lobe temporal, préalable indispensable à la mise au point de nouveaux traitements.»*

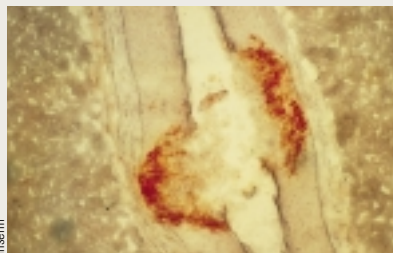
\* *Neuroscience*, octobre 2000.



Crise d'épilepsie, localisée par la zone rouge.

ESIP/3im Laboratoire

## L'athérosclérose en IRM



**Dépôts lipidiques** dans une artère (coupe longitudinale).

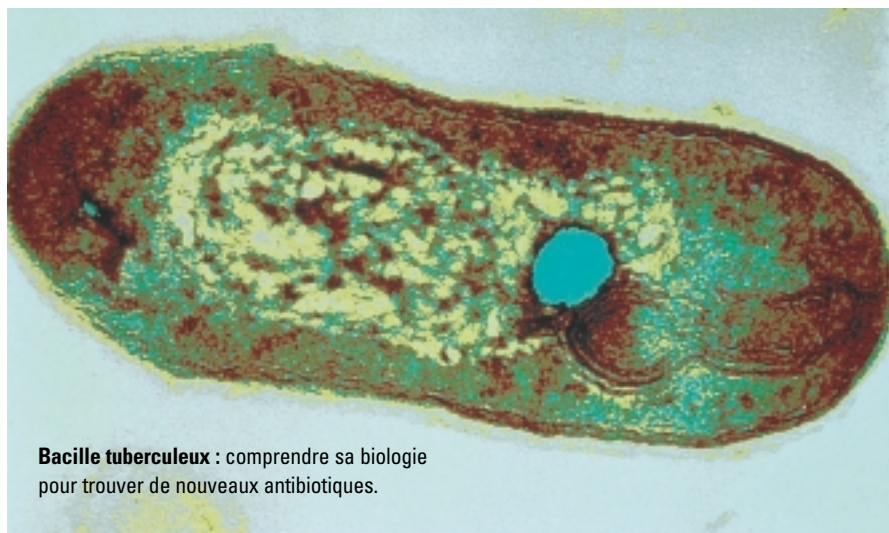
**I**nfarctus du myocarde, angine de poitrine et accident vasculaire cérébral ont une même origine : l'athérosclérose, formation de plaques riches en lipides obstruant peu à peu les artères. Fréquente après 50 ans, l'athérosclérose est responsable de plus de 30% des décès dans les pays riches. Le risque de rupture des plaques et de formation de caillots dans l'artère est déterminé par leur composition en cellules fibroblastiques, en calcaire et en lipides. Evaluer cette composition *in vivo* permettrait de repérer les sujets à risque et de suivre l'évolution de ces plaques sous l'effet de médicaments qui, comme les statines, diminuent leur richesse en lipides. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), basée sur la composition en eau des tissus, offre la meilleure résolution et le meilleur contraste entre lipides, fibres et calcaire.

«*Nous en sommes encore au stade de la recherche*», explique le Dr Gérard Helft, qui a pu, aidé par la Fondation pour la Recherche Médicale, se perfectionner aux Etats-Unis. De retour à l'hôpital Necker, il précise : «*Après avoir beaucoup travaillé sur modèle animal, nous commençons à évaluer la méthode chez l'homme pour affiner les corrélations entre les images IRM et la structure histopathologique des plaques.*» Pour se développer, cette technique très prometteuse, non invasive, nécessitera une augmentation de l'équipement français en appareils d'IRM.

## Des antibiotiques efficaces contre la tuberculose

**E**n ce début de <sup>xxi</sup>e siècle, la tuberculose pose encore un problème mondial de santé puisqu'elle touche 1,7 milliard de personnes et est responsable de 3 millions de morts par an. Depuis une quinzaine d'années, cette pathologie est en recrudescence en France et de plus en plus de souches du bacille tuberculeux résistent aux antibiotiques. La Fondation pour la Recherche Médicale a donc décidé d'apporter son soutien à l'équipe du Dr Daffé (laboratoire des Prs Cros et Amalric, Institut de pharmacologie et de biologie structurale, Toulouse), qui travaille au développement de nouveaux antituberculeux. L'isoniazide, l'un des principaux antibiotiques utilisés, empêche le bacille de Koch de se multiplier en entravant la construction de son enveloppe (une gangue protectrice). Le Dr Daffé et son équipe ont d'abord étudié précisément le mode d'action de l'isoniazide. Ils ont ainsi découvert que ce médicament bloquait l'activité d'une enzyme intervenant dans la synthèse d'acides gras, constituants essentiels de l'enveloppe. D'autres enzymes participent à cette synthèse et constituent donc autant de cibles potentielles pour de nouveaux antibiotiques. La recherche de ces enzymes a commencé et a déjà conduit à l'identification des protéines Hma <sup>(1)</sup> et MabA <sup>(2)</sup> : de nouvelles cibles pour développer des antituberculeux efficaces.

1. *Molecular Microbiology*, janvier Issue 2, 1997. 2. *Microbiology*, février 2000.



**Bacille tuberculeux** : comprendre sa biologie pour trouver de nouveaux antibiotiques.



# Troubles mentaux : les lésions vasculaires cérébrales en cause



Fernando Pico,  
hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

**L**'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique indiquée dans le diagnostic des affections du système nerveux central. Elle permet de mettre en évidence, en particulier chez les sujets âgés, des anomalies baptisées «hypersignaux de la substance blanche» (HSB), dont la fréquence augmente avec l'âge. Ces anomalies seraient la marque d'une souffrance cérébrale liée au mauvais fonctionnement des vaisseaux sanguins irriguant la substance blanche. Dès 1998, la Fondation pour la Recherche Médicale a soutenu le travail mené par Fernando Pico à l'unité Inserm U.360 (hôpital Pitié-Salpêtrière), dirigée par le Dr Annick Alperovitch, portant sur l'étude du vieillissement artériel (EVA).

A partir d'une cohorte de 800 sujets âgés de 65 ans à 75 ans, Fernando Pico a d'abord montré que la présence d'HSB était liée à des lésions des artères carotides. On sait aussi que, chez les personnes présentant un niveau élevé d'HSB, les performances cognitives sont diminuées. Dans le prolongement direct de l'étude EVA, la Fondation pour la Recherche Médicale soutient l'étude 3C, dans le cadre de son programme Action Recherche Santé 2000. Cette étude porte sur 10 000 sujets âgés de 65 ans et plus et 2 500 IRM ont été réalisées. Objectif : déterminer la proportion de démences dues aux lésions cérébrales et identifier des groupes de sujets à haut risque, qui pourraient à moyen terme être la cible d'actions de prévention.

## Développer de nouveaux agents antibactériens

**R**esponsables d'infections diverses (diarrhées, infections urinaires, septicémies, etc.), les bactéries pathogènes ont un impact majeur en santé publique et en santé animale. «*La connaissance du dialogue moléculaire qui s'installe lors de l'interaction hôte-bactérie pathogène est essentielle pour la maîtrise des infections*», explique le Dr Oswald, de l'équipe Pathogénie colibacillaire (UMR 960 Inra-ENVT). D'où la nécessité d'étudier les éléments clés de ce dialogue, comme certaines cytotoxines bactériennes. «*Notre équipe a ainsi démontré que les cytotoxines CDT sont capables de bloquer le cycle cellulaire des cellules eucaryotes (1)*», indique le Dr Oswald. Les résultats de ces recherches permettront d'élaborer de nouvelles classes de molécules palliant les limites de la vaccination et de l'antibiothérapie classiques. Ce travail, auquel s'est associée la Fondation pour la Recherche Médicale, est d'autant plus important que l'impact des bactéries pathogènes en santé publique ne se limite pas aux infections aiguës. «*Nous sommes convaincus que la présence dans la flore intestinale de souches produisant des toxines capables de modifier le cycle cellulaire des cellules eucaryotes a des conséquences sur la prédisposition de l'hôte à développer certains cancers ou maladies inflammatoires chroniques*», conclut le Dr Oswald.

1. Dotées d'un noyau.



**Escherichia coli**, bactérie parfois pathogène.

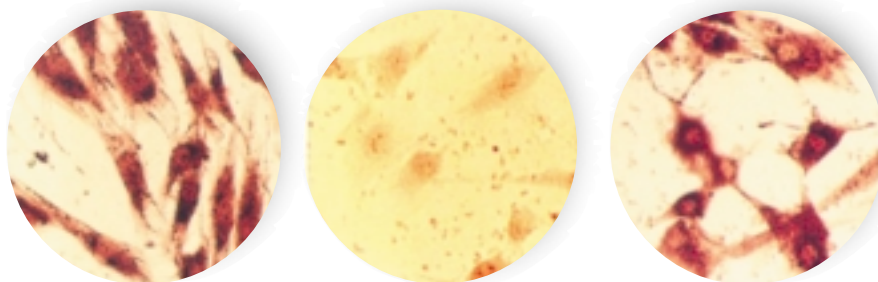
## Syndrome de Leigh

# Découvrir les gènes impliqués

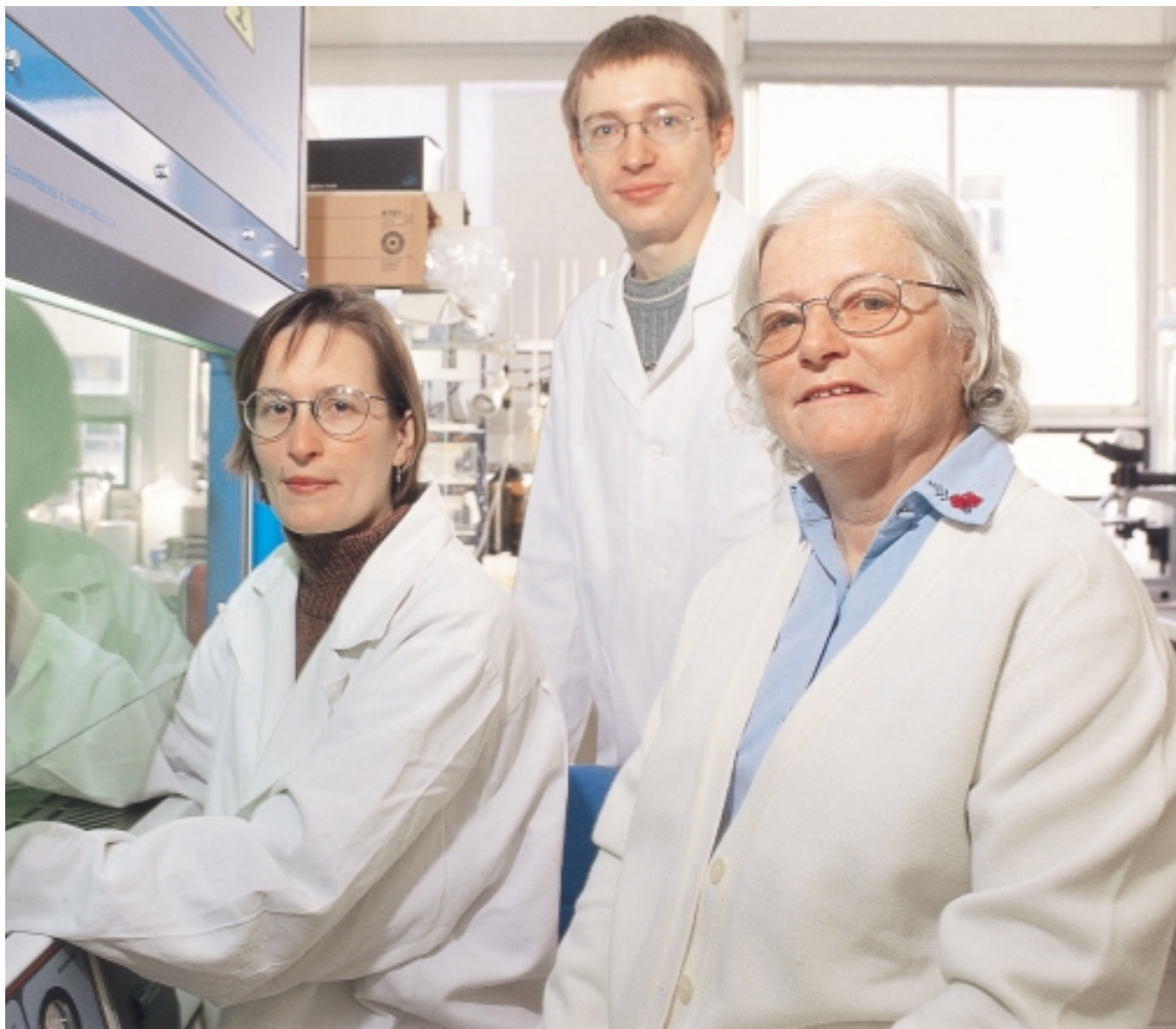
**Maladie neuro-dégénérative, le syndrome de Leigh provoque des troubles neurologiques et moteurs qui apparaissent dans la petite enfance puis s'aggravent progressivement, causant la mort de l'enfant quelques années plus tard. Le Dr Godinot et son équipe cherchent l'origine génétique de cette maladie.**

Le syndrome de Leigh est une maladie rare (1 cas sur 40000 naissances en Europe) qui génère des lésions au niveau du thalamus et du tronc cérébral et entraîne des symptômes neurologiques mortels à brève échéance. La cause de cette pathologie est connue : il s'agit d'une déficience d'origine génétique dans la production en énergie des cellules. Reste à identifier le ou les gènes responsables. C'est à ce travail que se sont attelés le docteur Catherine Godinot et ses collaborateurs du Centre de génétique moléculaire et cellulaire de l'université Claude-Bernard de Lyon (UMR 5534 du CNRS). Processus fondamental pour la vie, chaque cellule produit l'énergie (ou ATP : adénosine triphosphate) dont elle a besoin pour fonctionner grâce à des organites spécialisés dans cette tâche : les mitochondries. *«Pour donner une idée de l'importance du phénomène, on considère qu'un adulte sédentaire doit synthétiser chaque jour l'équivalent de son propre poids d'ATP. On comprend bien qu'un déficit des capacités de synthèse d'ATP puisse entraîner des déficiences graves»*, précise le docteur Godinot. A l'intérieur des mitochondries, la «chaîne de production»

de l'ATP est assurée par différentes enzymes, parmi lesquelles la cytochrome C oxydase (COX), dont la déficience peut causer le syndrome de Leigh. L'équipe du docteur Godinot cherche le ou les gènes responsables de cette pathologie, mais les gènes «candidats» sont nombreux. En effet, l'enzyme COX est en réalité un complexe constitué de treize protéines (ou sous-unités) différentes. Trois de ces sous-unités sont codées par l'ADN de la mitochondrie – celle-ci possède, en effet, sa propre information génétique – tandis que les dix autres sont codées par l'ADN du noyau de la cellule. De plus, d'autres protéines servent à l'assemblage de ces sous-unités. La première étape de ce travail consistait donc à définir la localisation – mitochondriale ou nucléaire – du gène défectueux. Répondre à cette question a été l'une des missions de Karine Buchet, qui réalisait sa thèse dans l'équipe du docteur Godinot. C'est grâce à vos dons que la Fondation pour la Recherche Médicale a permis de mener à bien ce projet. Karine Buchet a fusionné des cellules humaines ne présentant pas à l'origine de défaut de COX, mais dans lesquelles l'ADN mitochondrial avait été détruit, avec des cellules de patients, débarrassées de leur ADN nucléaire mais contenant l'ADN mitochondrial. Après fusion, les cellules hybrides obtenues étaient normales. Karine Buchet en a conclu que l'ADN mitochondrial du patient était normal et que l'origine génétique de la déficience était nucléaire. La localisation précise, sur le chromosome 9, du gène incriminé a été découverte



**Régénération des cellules** après introduction du gène SURF1. De gauche à droite : cellules témoins, cellules de malade, cellules de malade après addition de SURF1.



Laurence Daniere

**Le Dr Godinot** (à droite) et ses collaborateurs, dont **Karine Buchet** (à gauche), s'attachent à découvrir le ou les gènes responsables de la déficience dans la production en énergie des cellules. Cette pathologie, considérée comme une maladie rare, concerne 1 cas sur 40000 naissances en Europe.

chez des patients similaires par une équipe canadienne, dirigée par le docteur Shoubridge. L'examen attentif des gènes connus de ce chromosome a conduit ces chercheurs à suspecter le gène SURF1, puis à prouver son implication dans le syndrome de Leigh <sup>(1)</sup>. Une collaboration internationale avec le docteur Shoubridge a permis de prouver que le même gène était défectueux, chez les patients étudiés à Lyon <sup>(2)</sup>. *«La guérison des enfants nés avec cette maladie n'est pas encore d'actualité, déplore le docteur Godinot. Les méthodes de thérapie génique*

*ont encore beaucoup de progrès à faire pour s'appliquer à des maladies aussi rares que celle-ci.»* Et tant qu'on ne connaîtra pas le rôle exact du gène SURF1, les possibilités de traitement resteront limitées. Déterminer le rôle physiologique de la protéine SURF1 est par conséquent l'un des nouveaux axes de recherche. La connaissance des mutations du gène a cependant permis de réaliser un diagnostic prénatal, afin de permettre aux parents ayant eu un enfant atteint du syndrome de Leigh de s'assurer que le nouvel enfant à venir n'était pas atteint. Un autre axe de recherche a déjà

porté ses fruits : *«Depuis la découverte de SURF1, les déficiences de deux autres gènes – le gène COX10 et le gène SCO2 – ont aussi été identifiées comme responsables d'une déficience de l'enzyme COX. Il est très probable que la mise en évidence future d'autres gènes encore inconnus chez l'humain mais importants pour la biosynthèse de la COX permettra de résoudre les cas encore inexpliqués»,* conclut le docteur Godinot. Les résultats attendus dans ces voies seront autant d'atouts pour combattre ou prévenir la maladie.

1. Nature Genetics, décembre 1998.

2. Human Genetics, janvier 2000.



## Tribune presse

# Les maladies à prions : que sait-on aujourd'hui ?

**La Fondation pour la Recherche Médicale organisait, le 29 janvier 2001, une conférence de presse sur le thème : «Vache folle, Creutzfeldt-Jakob : où en est la recherche sur le prion?» Autour du Pr Yves Agid, vice-président du conseil scientifique de la Fondation, la tribune réunissait les professeurs Jeanne Brugère Picoux, Dominique Dormont et Jean-Jacques Hauw, trois chercheurs spécialistes du domaine.**

Comme elle l'a toujours fait, la Fondation pour la Recherche Médicale sensibilise et rassemble les forces vives capables de se mobiliser pour faire face aux problèmes cruciaux de santé. Dans le cadre de sa politique d'information, elle publiait, dès 1996, un dossier dans *Recherche & Santé* n° 68 et organisait une tribune presse sur le prion. En 1997, un dossier était mis en ligne sur son site Internet <sup>(1)</sup> et régulièrement actualisé. Le 29 janvier dernier, elle faisait le point sur les maladies à prions au cours d'une conférence de presse qui réunissait près de 60 journalistes. Fidèle à sa mission d'aide à la recherche, la Fondation pour la Recherche Médicale lance une collecte de dons et inaugure sur son site Internet la mise en place d'une collecte de dons en ligne sécurisée <sup>(1)</sup>.

## ESST : encore beaucoup d'inconnues

Les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST), maladies du système nerveux central, surviennent chez certains mammifères (bovins, ovins, chats, ruminants sauvages) et chez l'homme. Le Pr Yves Agid, neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris, définit huit critères pour les caractériser : «Elles sont transmissibles, mais non contagieuses; leur incubation est longue et silencieuse; elles sont liées à une anomalie de la protéine PrP; elles se traduisent par une spongiose; elles entraînent des dégénérescences du système nerveux central; elles évoluent vers la démence; elles aboutissent sans rémission à un décès; leur agent causal n'est pas connu.» Chez les bovins, l'encéphalopathie spon-

giforme bovine, mieux connue sous l'appellation «maladie de la vache folle», a été identifiée pour la première fois au Royaume-Uni, en 1985. Parmi toutes les hypothèses avancées sur son origine, aucune n'a été confirmée à ce jour. L'ESB pose un problème diagnostique.

## De l'infection à la détection

*«Seul l'éleveur peut détecter les premiers symptômes de la maladie, se traduisant par des troubles du comportement, difficiles à déceler lors de la visite vétérinaire ante mortem à l'abattoir. La détection des formes moins caractéristiques est plus complexe (maladie subclinique ou à formes atypiques; lésions histologiques trop discrètes ou absentes entraînant des résultats faussement négatifs)»,* précise Jeanne Brugère Picoux, professeur de pathologie du bétail à l'École nationale vétérinaire d'Alfort. L'agent infectieux n'arrivant dans le cerveau que très tardivement, un test négatif n'est pas forcément sécurisant, alors qu'un test positif est toujours signifiant. C'est pourquoi le Pr Dominique Dormont, chercheur au CEA-CRSSA de Fontenay-aux-Roses, insiste : *«Toutes les autres mesures de précaution doivent être maintenues, d'autant que les chercheurs ne sont toujours pas en mesure d'aider à la décision des pouvoirs publics sur la nécessité de l'abattage de troupeaux contenant des animaux contaminés ou, au contraire, sur l'opportunité de cibler des cohortes d'âges ou de troupeaux.»* Des chercheurs britanniques ont décrit, en 1996, une nouvelle variante de la maladie. L'hypothèse d'une contamination d'origine alimentaire par l'agent de l'ESB, bien que très probable, n'est toujours pas formellement démontrée. Malgré une forte suspicion de l'inter-



Phanie

ESB (Encéphalopathie spongiforme bovine) : quatre grands domaines de recherche s'offrent aux chercheurs.

vention de la protéine PrP, la nature précise de l'agent infectieux demeure, à l'heure actuelle, inconnue. Principale caractéristique de la nouvelle variante de MCJ : l'accumulation, dans certains tissus, de la protéine PrP, sous une isoforme pathologique – dite « prion » – résistante à la protéinase K, enzyme qui la détruit lorsqu'elle est normale. Selon Stanley B. Prusiner, qui reçut le prix Nobel de médecine en 1997 pour les travaux menant à cette hypothèse, la transmission de l'infection passerait par de simples interactions directes entre protéines pathologiques (« prions ») et protéines non pathologiques (PrP). L'existence de cofacteurs, non encore identifiés, est également suspectée. Le gène de la PrP ne paraît pas en cause dans la pathogenèse des modèles animaux de maladies à prions. Cependant, la variabilité de ce gène au niveau du codon 129 chez l'homme constitue un facteur de susceptibilité génétique (ou de protection) non encore élucidé. « Quatre grands domaines s'offrent aux

## Recherches ciblées pour des retombées générales

chercheurs : l'épidémiologie descriptive et explicative; la prévention et la mise en œuvre de moyens de dépistage; la découverte de la structure du prion; les traitements», conclut le Pr Jean-Jacques Hauw, neuropathologiste à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Les études épidémiologiques sont essentielles pour déterminer les facteurs de risque et les variations de la fréquence de la maladie. La prévention passe par la recherche de nouvelles techniques diagnostiques : mise au point de marqueurs biologiques de la destruction des neurones pour déterminer le stade d'évolution de la maladie (tests de dépistage anté-cliniques), et amélioration des techniques de décontamination. La découverte de la structure du prion vise à élucider les mécanismes de progression des agents infectieux jusqu'au système nerveux central, ainsi que les mécanismes de mort neuronale. Enfin, si le traitement a toujours été négligé, c'est qu'il s'agit d'une maladie rare chez l'homme, donc apparentée à une maladie orpheline. Et pourtant,

un effort concernant les stratégies de recherche thérapeutique portant sur ce type de maladie ne serait pas sans retombées sur d'autres maladies neurodégénératives, beaucoup moins rares et redoutées par tous, comme la maladie d'Alzheimer. Les maladies à prions ouvrent d'importantes voies de recherche autour d'une infection qui constitue un concept physiopathologique radicalement nouveau. A un tournant de l'épidémie (2001-2002), le gouvernement présentait, le 24 janvier 2001, l'accélération des résultats comme un objectif prioritaire. La Fondation pour la Recherche Médicale, aux côtés des pouvoirs publics, se positionne comme intervenant pour accélérer la recherche dans les directions qui lui paraissent essentielles à la compréhension des mécanismes. D'ores et déjà, la collecte de dons, spécifique pour la recherche sur cette pathologie est mise en place. La Fondation actualisera mensuellement le dossier présenté sur son site, grâce aux éléments fournis par les chercheurs, et *Recherche & Santé* s'en fera régulièrement l'écho.

1. [www.frm.org](http://www.frm.org)



Olivier Marboeuf

# Guérir : les maux ont la parole

Entretien avec **EDOUARD ZARIFIAN**, PROFESSEUR DE PSYCHIATRIE  
ET DE PSYCHOLOGIE MÉDICALE À L'UNIVERSITÉ DE CAEN.

Les progrès de la recherche fondamentale, particulièrement importants au cours des vingt dernières années, ne doivent pas faire oublier que la relation médicale se nourrit également de parole et d'écoute entre le médecin, le malade et son entourage. C'est la position que défend Edouard Zarifian, partisan d'une médecine autant qualitative que quantitative. A ses yeux, la parole est une composante forte de l'acte médical...

**L**e progrès technologique, les avancées scientifiques et une certaine fascination pour les médicaments ont progressivement relégué la «relation humaine» au second plan dans la pratique médicale, au profit d'une approche plus technique de la maladie. Or, guérir quelqu'un, ce n'est pas seulement identifier un symptôme, établir un diagnostic et mettre en œuvre une thérapeutique. Ces actes, certes nécessaires, nécessitent en outre l'instauration d'une relation par la parole, pendant et après les soins, entre le patient, son entourage et le médecin, afin d'appréhender le patient dans sa singularité et sa complexité. N'oublions jamais qu'on ne soigne pas un organe, mais un malade... Ce qui n'est pas la même chose. Face à un quinquagénaire, dont le bilan de santé révèle un excès de cholestérol, une glycémie un peu haute, quelques kilos en trop, par exemple, il est à l'évidence plus utile de prendre le temps de réfléchir avec lui à son mode de vie, pour le modifier, que de céder facilement à une demande de médicaments. Un détour par l'anglais permet de mieux



comprendre l'intérêt d'une telle approche. Cette langue, en effet, possède trois mots pour désigner la maladie, là où le français n'en utilise qu'un. Tout d'abord, il y a *disease*, qui désigne la maladie dans sa définition scientifique, objective, celle qui permet par exemple à des médecins japonais, américains ou français de parler de la même chose. En anglais, on parle également de *sickness*, qui désigne plutôt la composante subjective de la maladie, celle «éprouvée» par le malade. Le troisième concept, celui de *illness*, évoque cette fois la maladie dans son acceptation sociale, telle qu'elle est ressentie par l'entourage familial, social et professionnel du malade, un entourage qui peut le soutenir, l'aider, mais aussi l'affaiblir par son comportement. Une guérison complète ne peut survenir que lorsque ces trois discours sur la maladie coïncident.

### Cicatriser la blessure narcissique

A elle seule, la vision du médecin ne suffit pas : toute maladie provoque un bouleversement de l'économie psychique du patient, qui ne se voit pas au microscope. Pour que l'on puisse parler de guérison, il faut que le patient lui-même se sente

composantes physiques. La souffrance psychique n'est pas réductible à la molécule. D'où l'importance des thérapeutiques par la parole, des entretiens en face-à-face, de la nécessité de prendre en compte les mots, les émotions. La médecine est une science, mais ce n'est pas que cela. Pour favoriser la prise en compte de cette relation qualitative avec les patients, l'idéal serait que les études de médecine s'ouvrent davantage aux sciences humaines : sociologie, psychologie, ethnologie, philosophie, etc. Même des disciplines qui semblent très éloignées de ses préoccupations peuvent en fait se révéler utiles à la médecine. Par exemple, connaître les symptômes de l'insuffisance cardiaque est une chose, les déceler chez une vieille dame qui habite au cinquième étage sans ascenseur en est une autre. Deuxième exemple, on peut imaginer que l'étude d'un rituel amazonien puisse nous aider à mieux comprendre les conséquences de l'éviction des représen-



Jean-Michel Rillon

**Le parcours d'Edouard Zarifian, concilie son intérêt pour les sciences «dures» et une approche plus personnalisée des relations au malade. A la fin de son internat, il se tourne vers la recherche sur les psychotropes et devient, de 1975 à 1979, responsable du groupe «système nerveux central» dans un grand laboratoire pharmaceutique. Puis il intègre la filière hospitalière, où il deviendra professeur de psychiatrie et de psychologie médicale en 1981, une fonction qu'il occupe toujours. En parallèle, il participe à des commissions au sein de l'Agence nationale de sécurité sanitaire. Il vient de publier *La force de guérir*, aux éditions Poches Odile Jacob.**

## La souffrance n'est pas réductible à la molécule, d'où l'importance des mots.

guéri, d'où un travail nécessaire de cicatrisation de la blessure narcissique. Enfin, il importe que l'entourage soit aussi convaincu de la guérison. Pour cela, il apparaît utile au patient – avec son accord, bien sûr, afin de ne pas compromettre le secret médical – d'instaurer une alliance avec lui. En ce qui me concerne, je propose souvent au conjoint d'entrer dans le cabinet à l'issue d'une consultation afin de partager avec lui l'information, les hypothèses, le traitement, etc. L'adéquation entre ces trois discours est sans doute plus importante encore en ce qui concerne les troubles psychiques, qui représentent de 30% à 40% des consultations de médecine générale... Car dans cet ensemble considérable de pathologies, on échappe quasiment à la possibilité d'objectiver la maladie, de la réduire à des paramètres quantitatifs. Aucun examen radiologique, électrique ou biologique, en effet, ne peut être précisément corrélé à un trouble psychique. On pense de plus en plus que les affections les plus «organiques» (schizophrénies, troubles bipolaires de l'humeur) mettent en cause des mosaïques de gènes, qui entraînent une vulnérabilité plus ou moins forte aux événements de vie. Et c'est de la rencontre entre cette vulnérabilité et ces événements de vie que naissent les symptômes. Il serait donc illusoire de penser traiter ces maladies en agissant uniquement sur le cerveau et sur leurs différentes

tations de la mort dans nos sociétés modernes, éviction que l'on soupçonne d'être à l'origine de troubles dépressifs très importants. Aux couples qui ont perdu un enfant à la naissance, on conseille d'accomplir un rituel funéraire afin de faciliter le travail de deuil.

### Une éducation à la santé

On ne peut pas pratiquer la médecine sans faire «du social». D'une façon plus générale, je rêve également que l'on rende les gens plus responsables, ce qui, dans le domaine de la santé, passe par une meilleure information et une véritable éducation à la santé. En montrant, par exemple, en quoi une mauvaise alimentation peut provoquer des catastrophes. La campagne de prévention sur l'hygiène dentaire des enfants, qui s'est déroulée il y a quelque temps, illustre bien l'intérêt de ce type de démarche. Elle a débouché sur une amélioration de l'état dentaire de toute une génération ! Si on a pu réussir cela pour les dents, qu'est-il possible d'espérer pour l'esprit ?

# LA FONDATION À L'ÉCOUTE



**Vous faire partager l'enthousiasme et l'énergie déployée par les bénévoles des Comités régionaux pour réunir les donateurs et les chercheurs autour et en faveur de la FRM. Être présents dans les moments d'émotion, d'espoir et de réussite, être ensemble pour mieux encourager la recherche et mieux se connaître. Tel est l'objectif de la rubrique «la Fondation à l'écoute», qui, chaque trimestre, nous réunit autour de quelques temps forts. Rejoignez-nous...**

## Recherche Médicale 58 : une association exemplaire !

**D**epuis dix ans, Simone et Lucien Chabret mettent toute leur énergie au service de la recherche médicale. Donateurs de la Fondation pour la Recherche Médicale depuis une quarantaine d'années, les époux Chabret, tous deux

retraités de la SNCF, ont souhaité faire plus pour la recherche. En janvier 1991, ils créent à Nevers Recherche Médicale 58, une association à but non lucratif dont les recettes sont versées au profit de la Fondation. Pour collecter les fonds, Simone

et Lucien Chabret organisent toutes sortes d'événements locaux : bals, repas amicaux, thés dansants, excursions et voyages en France et à l'étranger, tombolas, réveillons, etc. «*Chaque année, nous renouvelons le programme, en accord avec nos adhérents. Pour 2001, nous avons notamment prévu une croisière sur le Rhin, une soirée au Lido et un séjour en Provence. Toutes les places sont déjà vendues!*», précise Lucien Chabret. L'association comptait à l'origine une petite poignée de bénévoles ; elle affiche aujourd'hui quelque 250 adhérents. Grâce à leurs cotisations et aux bénéfices réalisés sur les activités organisées tout au long de l'année 2000, Recherche Médicale 58 a pu reverser 60 000 francs à la Fondation. Un apport qui doit beaucoup à l'astuce et à l'enthousiasme du sympathique couple. Pour réduire les frais d'organisation, ils font appel à la générosité des entreprises locales : c'est, par exemple, l'assureur de Recherche Médicale 58 qui a financé l'impression des billets de la dernière tombola. L'association bénéficie également du soutien de la mairie, comme toute association caritative à Nevers. «*Au début des années 90, nous collections environ 2 000 francs par an ! Je suis très satisfait de voir comment notre contribution a progressé. Nous avons l'impression d'avoir réussi quelque chose de bien et de vivre une retraite utile*», conclut Lucien Chabret.



**Les fondateurs de Recherche Médicale 58** : S. Chabret, S. Néant, L. Chabret, R. Galichon (accroupi), G. Perriault, A. Galichon. Sont absents de la photo, J. Minot, A. Bramard, J.-C. et P. Gallo.

# La musique pour vaincre la douleur



Les membres de l'orchestre de chambre de Toulon et du Var ont mis bénévolement leur talent au profit de la Fondation pour la Recherche Médicale.

Le très actif Club des libérés de Toulon, en partenariat avec le tout nouveau comité du Var de la Fondation pour la Recherche Médicale, vient, une fois de plus s'il en était besoin, de démontrer l'esprit de générosité et de solidarité de ses membres. A Toulon, le 7 décembre dernier, au New Hôtel La Tour blanche, l'orchestre de chambre de Toulon et du Var a donné bénévolement un remarquable concert au profit de la Fondation pour

la Recherche Médicale. Les musiciens, les solistes, dirigés par Patrice Sérus, ont mis la musique au service de ceux qui souffrent en enchantant l'assistance avec Mozart, Vivaldi et Locatelli. Charles Paolini, président du comité du Var de la Fondation pour la Recherche Médicale, a rendu hommage au talent des musiciens, témoignant ainsi que la virtuosité comme les découvertes sont des dons de ceux qui ne ménagent pas leurs efforts.

## La Medical Cup allie mer et santé

La mer, espace de liberté, de rêve et d'évasion, peut aussi devenir celui de la solidarité. Pour la quatrième année consécutive, l'association Medical Cup, épaulée par la Société nautique du Grau-du-Roi-Port-Camargue, l'Association des médecins du littoral français, le groupe Midi Libre et la chambre de commerce et d'industrie de Nîmes, organise une manifestation parrainée par Jean-François Deniau.

Du 18 au 20 mai, pendant deux jours de régates en baie d'Aigues-Mortes, elle rassemblera le monde de la santé et les plaisanciers pour une grande action de solidarité autour d'un programme médical et nautique et organisera des conférences sur des thèmes en relation avec le milieu maritime : bilan biologique de l'inflammation, traitement de l'hémophilie en mer, pathologie de la main et du poignet, prévention et soins de la mer. Cette opération de solidarité est réalisée au profit de la Fondation pour la Recherche Médicale et de Pharmaciens sans frontières. Avec ou sans bateau, seul ou en groupe, rejoignez-nous ! Medical Cup – Yacht Club de Port-Camargue – 30240 Le Grau-du-Roi. Tél. : 04 66 51 10 04 – e-mail : medicalcup@free.fr Sur Internet : [www.medicalcup.org](http://www.medicalcup.org) – [www.frm.org](http://www.frm.org)

## En mai, croisière culturelle sur la Baltique

Le comité régional Provence-Côte d'Azur-Corse de la FRM vous propose de participer à une passionnante croisière, du 15 au 27 mai 2001, organisée par l'agence SIP Voyage, à bord du très confortable navire *Le Funchal*. De Bruges à Saint-Petersbourg, ponctuée par de nombreuses escales, cette croisière sera également animée par des conférences sur l'histoire et les religions, données par d'éminents spécialistes : Michel Rouche, historien, professeur à la Sorbonne, le professeur Carmen Rauch, de la faculté de médecine de Marseille et attachée de consultation dans le service du professeur J. Mattei, et Mgr Dupleix, recteur émérite de l'Institut catholique de Toulouse. N'hésitez pas à vous joindre à nous, vous contribuerez ainsi à aider la recherche médicale. La FRM se tient à votre disposition pour tous renseignements au 04 91 31 31 45 et, par courrier, au 317, corniche Kennedy - 13007 Marseille.

Vous pouvez aussi contacter la SIP au 01 53 63 31 04 (demander Dimitri), par fax, au 01 53 63 31 10 ou par e-mail : [sip.voyages@wanadoo.fr](mailto:sip.voyages@wanadoo.fr) Nous vous adresserons les documents qui vous permettront de juger du grand intérêt culturel de ce voyage.





## Rencontres

# La recherche fondamentale au secours de la douleur

Entretien avec le professeur **Bernard Calvino**, neurobiologiste, professeur associé à l'École supérieure de physique et chimie industrielles de la ville de Paris.



David Carr

Depuis vingt ans, Bernard Calvino explore les mécanismes neurobiologiques associés à la douleur. Ce sujet, rarement abordé, est au cœur des travaux de ce chercheur aussi engagé que passionné, soucieux de jeter des passerelles entre science et médecine.

## Pourquoi vous êtes-vous orienté vers les neurosciences et vers l'étude des mécanismes de la douleur ?

**Professeur Bernard Calvino** : Si j'ai choisi cette filière, c'est notamment parce que j'ai côtoyé pendant mes études une personnalité hors du commun, le professeur Henri Laborit. Celui-ci portait un regard extrêmement original et novateur sur les neurosciences. Le hasard a également joué dans cette orientation. Jean-Marie Besson, l'un des grands spécialistes français de la douleur, était membre de mon jury de thèse de troisième cycle et m'a proposé, en 1979, de rejoindre son laboratoire. Enfin, la physiopathologie me passionnait et je voulais conserver, dans mes travaux de recherche, un lien avec la médecine. Or la douleur est à la croisée des chemins entre médecine et recherche. Elle est au cœur de la pratique médicale. Il s'agit d'une question très riche, par nature transdisciplinaire : elle touche à la douleur postopératoire et à la douleur chronique, mais concerne aussi des domaines tels que la rhumatologie, la cancérologie ou les pathologies digestives.

## Ce thème de recherche est relativement peu traité en France...

**B. C.** : Effectivement, très peu d'équipes françaises travaillent actuellement sur ce sujet, qui est pourtant très bien reconnu sur le plan international. D'ailleurs, en 1993, lorsque j'ai été nommé professeur de neurosciences à l'université de Créteil, il n'existait, à la faculté des sciences, aucune structure susceptible de me permettre de poursuivre mes recherches. Pourtant, j'ai retrouvé à Créteil un chercheur qui avait fait partie de l'équipe de Jean-Marie Besson, Marc Peschanski, qui souhaitait créer une unité de recherche. La faculté nous a donné des locaux, et c'est grâce à une subvention de la Fondation pour la Recherche Médicale, présente à nos côtés dès le début de cette aventure, que nous avons pu acheter du matériel. Résultat : en janvier 1995, nous avons lancé l'unité 421 de l'Inserm, «Neuroplasticité et Thérapeutique». J'étais pour ma part responsable de l'un des trois pôles de l'unité, dont l'équipe se consacrait au travail sur le thème «Neuroplasticité et douleurs chroniques». Notre objectif, au sein de ce pôle, était d'étudier, à partir du modèle du rat arthritique, les modifications que l'on peut mettre en évidence dans le système nerveux central chez des animaux atteints d'un syndrome de douleur chronique.

## Vous travaillez sur des mécanismes moléculaires fondamentaux. Comment conservez-vous ce lien évoqué avec la médecine ?

**B. C.** : Sur un plan éthique, épistémologique, citoyen, je m'interroge constamment sur la pertinence de mes recherches. Lorsque l'on travaille dans le domaine de la douleur, la réponse à la question «à quoi sert la recherche?» va de soi. Utilisant l'animal comme modèle expérimental, je le fais avec le plus grand respect. La seule justification du recours aux animaux est de faire progresser la compréhension de la douleur, pour soulager les patients. Les animaux eux-mêmes bénéficient de ces apports. C'est aussi parce que j'ai le souci permanent d'améliorer la situation des patients que je suis très attaché au contact avec les médecins. En présidant pendant plusieurs années la Société francophone d'étude de la douleur (Sofred), j'ai essayé de maintenir un dialogue avec les cliniciens. J'ai aussi énormément enrichi ma réflexion de chercheur, en participant pendant quatre ans à toutes les réunions du groupe «Douleur» de l'hôpital Henri-Mondor. L'étude des cas cliniques des patients de même que les contacts avec mes collègues neurologues et neurochirurgiens ont nourri mon travail de recherche, travail fondamental que j'ai toujours mené en synergie avec la dimension clinique.

## Vous venez de rejoindre l'Ecole supérieure de physique et chimie industrielles de la Ville de Paris. Là encore, vous vous attachez à casser le cloisonnement entre disciplines.

**B. C.** : L'enseignement est également une part indispensable de ma vie de chercheur. Je ne conçois pas la recherche comme une activité isolée : il faut pouvoir communiquer, échanger, transmettre. Ici, je suis dans un univers nouveau par rapport au milieu universitaire. L'ESPCI m'a chargé de concevoir un mastère de bio-ingénierie destiné aux ingénieurs physiciens et chimistes, qui doit leur donner les concepts et le vocabulaire de base de la biologie. Ces futurs ingénieurs sont en effet appelés à travailler dans des domaines en plein développement, comme l'imagerie médicale, les biocapteurs, la génomique, ou encore l'intelligence artificielle, qui sont à l'interface de plusieurs disciplines. Mais je n'en oublie pas pour autant la recherche, puisque l'Ecole possède un laboratoire de neurobiologie auquel je vais pouvoir apporter une thématique nouvelle, celle du travail *in vivo*. Pour moi, il existe une continuité indispensable entre découvrir, pratiquer et transmettre, tant dans les relations avec les patients qu'avec les étudiants.



## Une vie pour la recherche

**1979** Ancien élève de l'Ecole normale supérieure de Cachan, Bernard Calvino soutient sa thèse de troisième cycle puis rejoint le laboratoire du Pr Jean-Marie Besson, l'un des grands spécialistes français de la douleur.  
**1985** Il entre à l'Inserm comme chargé de recherche.  
**1993** Il enseigne les neurosciences à la faculté des sciences et de technologie de Paris XII-Créteil et devient responsable d'une équipe de recherche Inserm.  
**2000** Nommé professeur associé de neurosciences à l'ESPCI, il est choisi pour présider le groupe d'experts chargé de rédiger les nouveaux programmes de sciences de la vie et de la Terre des classes de lycée.

## Colloque

# Maladie d'Alzheimer : de la recherche à l'action

Le ministre de l'Emploi et de la Solidarité a voulu que la présidence française de l'Union européenne soit un temps fort d'une réflexion collective sur les aspects scientifiques de la maladie d'Alzheimer.

**A** sa demande, la direction générale de la Santé a confié la responsabilité de l'organisation d'un colloque scientifique européen à un comité présidé par le professeur Sylvie Legrain. Ce comité est composé de spécialistes du domaine, les professeurs Philippe Amouyel, Jean-François Dartigues et Jean-Claude Henrard. La Fondation pour la Recherche Médicale a été associée à l'organisation de ce colloque. Ce partenariat avec le ministère de l'Emploi et de la Solidarité dans l'organisation de cet événement confirme ainsi l'engagement de la Fondation sur la recherche concernant la maladie d'Alzheimer. Ce colloque a rassemblé quinze experts français et européens pour faire le point sur les récentes avancées de la recherche en termes de prévention, de diagnostic et d'aide à l'entourage de malades atteints de la maladie d'Alzheimer. Il a eu lieu les 7 et 8 décembre 2000 à la Maison de la Chimie, à Paris.

A l'issue de ce colloque, des recommandations écrites, enrichies par les débats entre les experts et l'audience constituée de professionnels et de décideurs impliqués dans cette pathologie, ont été communiquées à l'occasion d'une conférence de presse. Elles seront diffusées au niveau européen par la direction générale de la Santé au cours du premier trimestre 2001 et seront également accessibles sur le site Internet de la Fondation pour la Recherche Médicale ([www.frm.org](http://www.frm.org)). Au vu de ces recommandations et du rapport établi par le professeur Jean-François Girard, un plan ministériel d'actions et de recherche sur les démences est prévu pour 2002.

Depuis 1997, la Fondation pour la Recherche Médicale soutient financièrement, dans le cadre du programme d'études épidémiologiques «Action Recherche Santé 2000», l'étude 3C, dont l'objectif est de confirmer et d'estimer, à partir



**Pierre Joly**, Président de la Fondation pour la Recherche Médicale, a confirmé au cours du colloque scientifique européen l'engagement de la Fondation concernant la maladie d'Alzheimer.

d'une cohorte de 10 000 personnes, le risque de détérioration cognitive attribuable à des facteurs vasculaires, et de contribuer à la compréhension des mécanismes reliant risque vasculaire et risque de démence dégénérative. A plus long terme, cette étude aidera à définir les stratégies de prévention des détériorations cognitives sévères. Elle constitue un observatoire unique de l'état de santé des personnes de 65 ans et plus. L'engagement de la Fondation se concrétise par un apport financier de 10 millions de francs correspondant à 25% du budget prévisionnel de cette étude; sans cet apport, l'équipe du Dr Annick Alépérovitch n'aurait pu entreprendre cette étude. La caution scientifique de la Fondation pour la Recherche Médicale a été déterminante pour l'obtention d'autres financements.



# Une vie pour les autres

Sylvette L. a souhaité faire don de ses biens à la Fondation pour la Recherche Médicale afin d'aider les générations futures. Pour sauver des vies, par-delà sa propre vie...

**S**ylvette L. est née en 1931 à Paris, où elle connaît une enfance heureuse. Puis arrive la guerre, avec son lot de privations durement ressenties par ceux qui vivaient dans la capitale. Quand elle épouse André, elle rêve avant tout de fonder une grande famille. Malheureusement, Sylvette ne connaîtra pas la joie d'être mère. Malgré la souffrance morale ressentie par la jeune femme, la présence de ses nombreux amis parvient à combler partiellement l'absence d'enfant. Débordante d'affection, Sylvette prodigue tous ses soins à ses petits compagnons domestiques.

L'âge de la retraite venu, après avoir travaillé durement pendant les Trente Glorieuses, André et Sylvette décident de quitter Paris afin de jouir d'une vie plus tranquille. Ils s'installent dans le pavillon qu'ils viennent d'acquérir à proximité de Fontainebleau. Puis, appréciant le charme pittoresque du littoral breton, ils achètent également un appartement situé sur la baie de Saint-Brieuc, où ils se rendent dès l'arrivée des beaux jours.

Le temps de la retraite heureuse s'interrompt brusquement avec le décès d'André. Avec courage, Sylvette s'efforce de surmonter cette terrible épreuve. Se retrouvant seule, elle rédige son testament. Elle se sait atteinte d'un cancer et pense tout particulièrement à sa petite chatte, Minette. Que deviendrait sa petite compagne, si elle lui survivait? Prévoyante, Sylvette fait un legs particulier à ses très bons amis de Suresnes, assorti de 60 francs par jour pour s'occuper de la petite chatte. Mais Minette, alors âgée de 15 ans, s'éteint au moment où l'état de Sylvette s'aggrave.

Dans son combat, elle rencontre médecins et chercheurs et comprend le rôle important de la Fondation pour la Recherche Médicale à laquelle elle lègue 2 millions de francs pour permettre de faire avancer les recherches sur



**Privée du bonheur d'avoir pu élever des enfants,** Sylvette L. a consacré sa vie à faire le bonheur des autres, entourée de ses petits compagnons domestiques. Empreint d'une grandeur d'âme exemplaire, son don à la Fondation pour la Recherche Médicale exprime un souhait : celui de sauver d'autres vies.

le cancer. Elle succombe à sa maladie un an plus tard, en 1997. Après avoir tant souffert, son geste, empli de compassion, est l'expression de son refus de la souffrance pour toutes les autres personnes malades. Un grand merci.



Luc Benvenuto

# QUESTIONS RÉPONSES

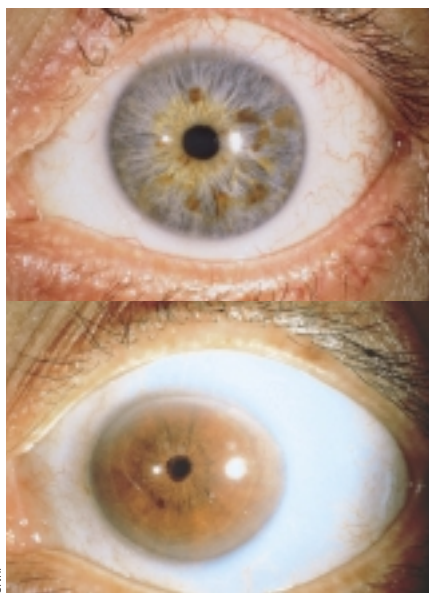
Le **Pr Philippe Chanson**, du service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction au CHU Bicêtre, donne une information, mais en aucun cas un diagnostic, un pronostic ou un conseil d'ordre thérapeutique. Seul le médecin traitant est habilité à le faire, et c'est lui que vous devez consulter.

## Pouvez-vous nous donner des explications sur l'hypertonie oculaire (glaucome)? P. R. (Meurthe-et-Moselle)

Le glaucome est une élévation de la tension oculaire qui peut entraîner des perturbations des cellules visuelles avec une gêne visuelle. On sépare les glaucomes en deux grands types : les glaucomes à angle ouvert et les glaucomes à angle fermé. Il existe un équilibre entre la sécrétion d'un liquide situé à l'intérieur de l'œil et son élimination par les voies excrétrices de façon que le liquide qui est à l'intérieur soit en perpétuel renouvellement et qu'il ne dépasse pas une certaine pression. Ce liquide, appelé humeur aqueuse, est fabriqué par les corps ciliaires et quitte

la chambre postérieure de l'œil au travers de la pupille pour remplir la chambre antérieure, qui correspond à l'espace situé en arrière de la cornée et en avant de l'iris. L'humeur aqueuse est ensuite réabsorbée au travers d'un système, «le trabéculum», localisé dans l'angle entre l'iris et la cornée. **Le glaucome à angle ouvert est le plus fréquent des glaucomes** et il traduit une gêne à l'écoulement de l'humeur aqueuse à travers le trabéculum. La pression intra-oculaire s'élève donc; elle est souvent supérieure à 21 mm de mercure, et il s'y associe une destruction progressive des cellules rétinienne du fait de la pression, qui empêche une bonne arrivée du sang et une bonne oxygénation de ces cellules. Cette affection est très fréquente. C'est la raison pour laquelle les ophtalmologistes la dépistent en prenant la tension oculaire. Généralement, on conseille de traiter cette hypertonie oculaire lorsque la tension oculaire dépasse 30 mm de mercure. Ce glaucome chronique à angle ouvert ne provoque, le plus souvent, aucun symptôme avant un stade évolué. Parfois, les patients se plaignent d'une perception d'un halo coloré ou d'un œdème de la cornée,

mais la douleur n'est pas habituelle. C'est par un examen du champ visuel que l'on détermine si les cellules rétinienne souffrent du fait de cette hypertonie oculaire. Lorsque l'on trouve une augmentation de la pression oculaire ainsi qu'un aspect particulier de la tête du nerf optique à l'examen du fond d'œil, des modifications du champ visuel, on porte le diagnostic de glaucome à angle ouvert. C'est un examen ophtalmologique particulier avec un verre de contact spécial qui permet de différencier les glaucomes à angle ouvert et les glaucomes à angle fermé. Le traitement du glaucome à angle ouvert repose sur l'administration de collyres contenant des médicaments, par exemple des bêtabloquants ou des sympathomimétiques permettant de diminuer la pression intraoculaire. Si ce traitement est insuffisant, on peut ajouter un médicament comme l'acétazolamide, qui est donné en comprimés. On ne propose un traitement chirurgical qu'en cas d'échec du traitement médical. Le traitement consiste à ouvrir le trabéculum. **Le glaucome à angle fermé est beaucoup plus rare.** Il survient généralement chez les patients qui sont ...



CNRI

Les deux grands types de glaucomes : à angle ouvert (en haut) et à angle fermé (en bas).

... prédisposés (hypermétropie à chambre antérieure étroite et à angle étroit). Une crise de glaucome à angle fermé se traduit généralement par une douleur très brutale avec un œil rouge et une baisse de l'acuité visuelle. L'examen ophtalmologique confirme le diagnostic. Une crise de glaucome peut survenir lorsque l'on fait une dilatation pour faire l'examen du fond d'œil chez une personne prédisposée. Ce glaucome à angle fermé est une urgence qui justifie un traitement par prescription intraveineuse d'acétazolamide, ou de glycérotone oral ou de mannitol, permettant de diminuer la pression intraoculaire. Une fois la crise passée, lorsque la tension oculaire aura diminué, une intervention chirurgicale permettant une communication à travers l'iris entre les chambres antérieure et postérieure, effectuée au laser, permettra d'éviter que se produise à nouveau ce type de glaucome.

## Je souffre de douleurs oculaires à type d'éclairs depuis que j'ai eu un zona ophtalmique. C'est très gênant. Y a-t-il une solution? J.T. 22300



Le zona ophtalmique, avec ses sensations de brûlure et d'éclairs douloureux est particulièrement long à disparaître.

Les différents problèmes dont vous souffrez doivent considérablement vous gêner et vous perturber dans votre vie quotidienne. Nous savons apprécier le courage dont vous faites preuve. Il est important que des gens comme vous, très affectés par la maladie et surtout par la souffrance, gardent le moral afin que, petit à petit, au fur et à mesure que les problèmes vont

se régler, ils puissent retrouver une vie la plus normale possible. Les douleurs liées au zona sont des douleurs très invalidantes. Elles ont tendance à se prolonger de façon chronique et le zona ophtalmique, avec ses sensations de brûlure et d'éclairs douloureux, comme vous le décrivez si bien, est particulièrement long à disparaître. Néanmoins, les douleurs

vont diminuer peu à peu. Malheureusement, les traitements antalgiques sont rarement efficaces et l'on attend avec impatience la mise au point de médicaments plus spécifiques. Il est quelquefois utile de consulter dans un centre antidouleur comme il en existe dans tous les grands hôpitaux. Des anesthésistes, souvent associés à des neurologues, essaient de trouver, avec les patients, des solutions thérapeutiques à leurs douleurs chroniques. Un article très récent, dans une grande revue d'informations médicales a fait état d'améliorations dans certaines formes de zona au niveau du thorax (zona intercostal) grâce à l'administration intrathécale\* de cortisone.

\* A proximité de la moelle épinière, (comparable à ce qui est fait lors d'une anesthésie péridurale).

## BULLETIN D'ABONNEMENT



Oui, je m'abonne  
 Oui, j'offre un abonnement d'un an à Recherche & Santé (4 numéros) pour 60 FRF (9,15 €) que je joins par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de : Fondation pour la Recherche Médicale. Voici les coordonnées de l'ami(e) à qui j'offre cet abonnement.

Nom \_\_\_\_\_

Prénom \_\_\_\_\_

N° \_\_\_\_\_ Rue \_\_\_\_\_

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

Merci de retourner ce bulletin accompagné de votre règlement à l'adresse suivante :

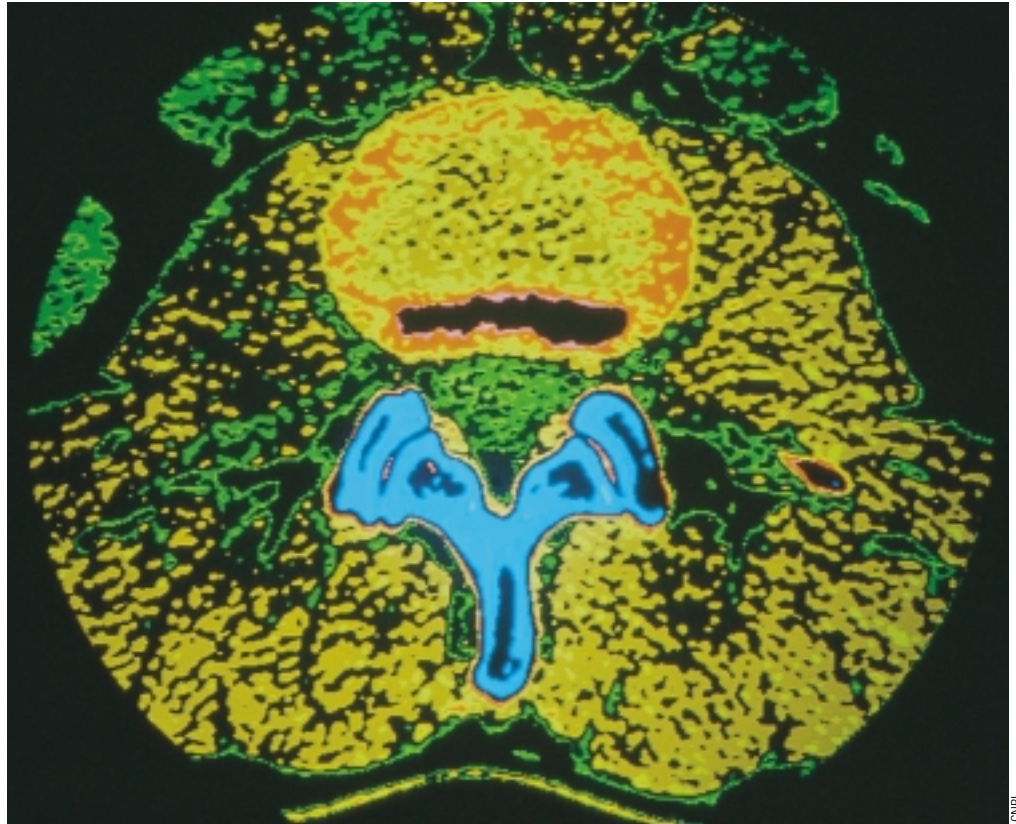
**Fondation pour la Recherche Médicale - Recherche & Santé - 54, rue de Varenne 75335 Paris Cedex 07**

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



**Comment puis-je soigner la cruralgie dont je souffre?** P. J. 13005.

La cruralgie correspond à une douleur liée à une atteinte du nerf crural. Ce nerf commande certains muscles de la cuisse et recueille la sensibilité de toute une zone de la cuisse : ceci explique que les douleurs siègent à ce niveau. La cruralgie peut avoir de nombreuses causes. L'atteinte du nerf crural peut, par exemple, être liée à un diabète ou à une maladie vasculaire ou encore à une maladie inflammatoire. Son évolution dépend donc étroitement de sa cause. Lorsque cette cruralgie est liée au diabète, la douleur peut persister pendant de très longs mois mais elle guérit toujours. La douleur est parfois très importante, justifiant le recours à des médicaments antalgiques ou antidépresseurs, qu'on sait maintenant être efficaces. Sa disparition progressive est



**Cruralgie gauche** (à droite sur l'image) au scanner. Coupe axiale passant par les disques L2 et L3.

observée dans la grande majorité des cas seulement en plusieurs mois. Dans d'autres cas, il peut s'agir d'une compression du nerf crural. Il est alors utile de vérifier,

par un scanner, s'il n'existe pas, sur le trajet de ce nerf, un obstacle qui justifierait d'être enlevé par une intervention. Dans d'autres cas encore, la cruralgie peut être liée

à une inflammation du nerf dans le cadre d'une maladie inflammatoire générale qui peut justifier un traitement anti-inflammatoire ou cortisonique.

**LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE, VRAIE SOURCE D'INFORMATIONS SCIENTIFIQUES**



4 numéros par an pour 60 FRF, soit 9,15 €. Vous pouvez ainsi faire le point sur les dernières avancées de la recherche médicale et sur ses applications thérapeutiques futures. Voir bulletin d'abonnement au verso. (Tirage : 285 000 ex.)



Sur le site de la FRM vous trouverez notamment des dossiers complets sur de nombreuses maladies, rédigés, validés et régulièrement mis à jour par de grands chercheurs. (Plus de 30 000 visiteurs par mois.)

# CONSEILS JURIDIQUES



Patrick Donnot

## Quel est le rôle de l'exécuteur testamentaire ?

L'exécuteur testamentaire veille à la bonne exécution du testament et permet au testateur d'être sûr que ses volontés seront bien respectées. Il est choisi par la personne qui fait son testament et son nom y est clairement indiqué. Il remplit un rôle de surveillance, peut faire apposer les scellés et demander l'inventaire des biens successoraux. Si l'exécuteur testamen-

taire a la saisine (c'est-à-dire que, par testament, il a la possibilité d'action sur les biens mobiliers), il peut provoquer la vente du mobilier pour pouvoir payer les legs. Cette saisine n'est valable qu'un an et un jour à compter du décès. L'exécuteur testamentaire remplit un rôle de surveillance qui permet au testateur d'être sûr que ses volontés seront bien respectées.

En remerciement de la charge que représente la mission d'exécuteur testamentaire, il est d'usage de prévoir un «diamant» qui échappe aux droits de succession si son montant est inférieur à 10 000 francs. Il est aussi possible de prévoir que la succession prenne en charge les droits à payer si le montant du «diamant» est plus important.

par **Catherine Baechelen**, responsable des dons et des legs à la Fondation pour la Recherche Médicale.  
01 44 39 75 67

## Comment le légataire universel prend-il possession de son legs ?

Si celui-ci est un héritier réservataire (enfant, père ou mère), il a la saisine, ce qui signifie qu'il appréhende les biens sans formalité particulière. Si le légataire universel est un héritier testamentaire, ce qui est le cas de la Fondation pour

la Recherche Médicale quand elle bénéficie d'un legs, et en l'absence d'héritiers réservataires, deux possibilités se présentent : le testament est authentique (fait devant notaire), aucune formalité n'est requise ; le testament est olographe,

il convient alors d'obtenir un envoi en possession auprès du tribunal de grande instance, selon une procédure gratuite et simplifiée. S'il y a un héritier réservataire, le légataire universel doit demander la délivrance de son legs.

## Glossaire

**Legs universel :**  
legs de la totalité des biens hormis les legs particuliers et les parts réservées. Il peut y avoir plusieurs légataires universels.

**Legs particulier :**  
legs d'un bien déterminé (maison, meubles, comptes...).

**Testateur :**  
personne qui rédige le testament.

**Léguer :**  
donner ses biens par testament.

**Saisine :**  
si le testateur souhaite que l'exécuteur testamentaire qu'il a désigné provoque la vente du mobilier, il lui donne la saisine. Les héritiers réservataires ont la saisine d'office.

**Diamant :**  
rémunération donnée à l'exécuteur testamentaire en remerciement de sa prestation.

## Je lègue un portefeuille d'obligations à ma cousine. Percevra-t-elle les revenus dès mon décès ?

Il convient que vous indiquiez clairement, à cette fin, dans votre testament, après l'énoncé du legs particulier, que la légataire particulière aura droit aux fruits et revenus du legs à partir de la date de votre décès, qu'elle que soit la date de la délivrance du legs. Vous serez ainsi assuré que les revenus lui seront bien versés.

## Je lègue mes biens à la Fondation pour la Recherche Médicale. Devra-t-elle payer des droits de succession ?

La Fondation pour la Recherche Médicale, qui a été reconnue d'utilité publique en 1965, bénéficie de plein droit d'une exonération totale de droits de mutation. Ainsi, vous êtes assuré que l'intégralité de ce que vous léguez à la Fondation pour la Recherche Médicale est mise à sa disposition.