

Vos dons en action p. 20

Une maladie rare :
l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle p. 24
.....

Point de vue : Pr Claude Dreux p. 26
.....

La Fondation à l'écoute p. 28
.....

Questions-réponses p. 36
.....

p. 8 **La sclérose en plaques**

Une maladie énigmatique



Les nouvelles fontaines de jouvence

De tout temps, l'homme a rêvé de ralentir l'usure du temps sur son corps et son esprit. Et tel Faust, chaque génération s'est bercée d'utopie et de fantasmes pour rajeunir et séduire. Mais ce qui n'était hier qu'illusion prend corps aujourd'hui. Jamais la longévité humaine ne s'est autant accrue que depuis cinquante ans. En France, l'espérance de vie a augmenté de quatre ans en l'espace de quinze ans. Les démographes promettent des centenaires par légions en 2020, et l'âge de 120 ans paraît atteignable. La question centrale est de savoir s'il est possible de vivre plus et mieux tout à la fois. A quel prix et dans quelles conditions ce supplément de vie sera-t-il obtenu ?

Les chercheurs ne manquent ni d'imagination, ni d'opiniâtreté, ni d'outils pour améliorer et allonger la vie. Dernièrement, les médias se sont fait l'écho de nouvelles spectaculaires : la découverte d'une prédisposition génétique à une longévité exceptionnelle dans certaines familles de centenaires ; les cellules souches embryonnaires ou de l'adulte permettront de programmer à volonté la production de tissus biologiques, de revitaliser les organes défaillants, en quelque sorte ; de nouveaux médicaments sont conçus pour tenter de prévenir les maladies dégénératives liées au vieillissement dans les domaines cardio-vasculaire, ostéo-articulaire, neuro-sensoriel et cognitif...

L'impatience de la société pèse sur les épaules des chercheurs. Qui n'est pressé de voir mises en pratique ces découvertes, de les voir diffuser, quitte même à se proposer pour expérimenter sur lui-même ces nouveaux philtres de jeunesse ? Or les études sur le vieillissement sont par essence longues et difficiles ; elles exigent des moyens financiers considérables, des effectifs de population importants, un suivi de plusieurs années. L'appréciation du bénéfice

escompté pour le risque encouru est délicate. Des problèmes éthiques et économiques se surajoutent à l'évaluation objective de l'intérêt de ces nouvelles stratégies anti-vieillessement.



Pierre Corvol
 Directeur scientifique INSERM U36
 Professeur au collège de France

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 :
 Eric Palluat de Besset

Comité de rédaction :

Eric Palluat de Besset
 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 :

Colette Beneton
 Bruno Brochet
 Jean-François Bureau
 Michel Clanet
 Christian Confavreux
 Gilles Edan
 Bertrand Fontaine
 Catherine Lubetzki
 Olivier Lyon-Caen
 Pierre Miossec
 Odile de Parisot
 Jean-Pierre Pruvot

Ont participé à la rédaction :

Louise Blottière
 Corinne Dupuy
 Chantal Guéniot
 Valérie Guez
 Martine Lochouarn (dossier)
 Marielle Mayo
 Françoise Moinet
 Corinne Pézard

Photo de couverture :

Roger-Viollet / BSIP

Conception, réalisation :

Angie 26, rue du Sentier
 75002 Paris

Date et dépôt légal à parution :

ISSN 0241-0338

Dépôt légal n° 8117

Numéro CP 62273



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 :
 9,15 €/60 F

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

Site Internet : www.frm.org

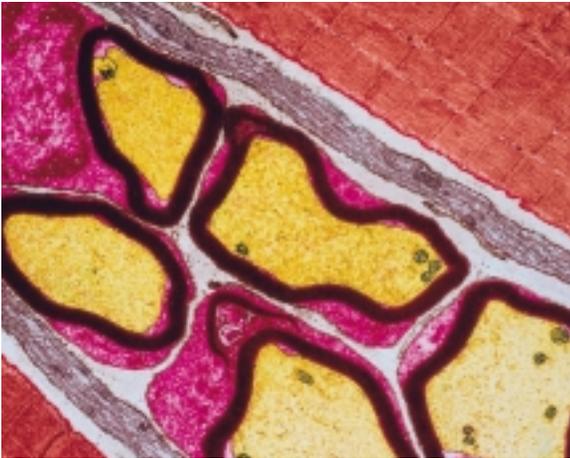


La Fondation pour la Recherche Médicale est membre fondateur du Comité de la Charte de Déontologie des associations humanitaires.



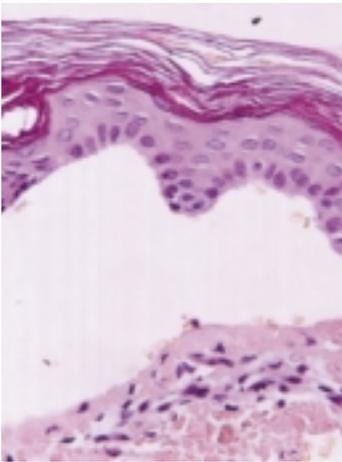
PEA

Page 4
Listeria :
un astucieux
« passe-muraille ».



BSP

Page 8 - La sclérose en plaques : une maladie énigmatique.



DR

Page 24
Des espoirs
de thérapie
génique pour
une maladie rare,
l'épidermolyse
bulleuse
jonctionnelle.



Luc Benevise

Page 28
Eric Palluat de Besset,
nouveau directeur
général de la FRM.

4 ÉCHOS SCIENTIFIQUES

Listeria : un astucieux « passe-muraille », comprendre la maladie de Huntington, la thérapie génique contre l'hémophilie... Tout savoir sur les espoirs que suscite la recherche médicale.

8 DOSSIER La sclérose en plaques (SEP)

Inconstante et capricieuse, la SEP présente de multiples énigmes. Cette pathologie provoque dans le système nerveux des lésions aux conséquences cliniques graves ou bénignes, précoces ou tardives, mais toujours imprévisibles...

10 Mieux comprendre la SEP pour la traiter efficacement

Dossier réalisé avec le **Pr Confavreux**, chef du service de neurologie, Hôpital neurologique (Lyon).

15 Les essais thérapeutiques à l'aune de l'éthique

Les avis du **Pr Michel Clanet**, service de neurologie, hôpital Purpan (Toulouse), et du **Pr Olivier Lyon-Caen**, service de neurologie, CHU Pitié-Salpêtrière (Paris).

16 De nouvelles pistes de recherche

Avec le concours du **Pr Catherine Lubetzki**, Fédération de neurologie, CHU Pitié-Salpêtrière (Paris).

18 Vivre avec la SEP au quotidien

20 VOS DONS EN ACTION

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

21 Rhinite allergique, un facteur de risque de l'asthme ?

22 Atteintes cérébrales du paludisme : des avancées chez la souris

23 La sérotonine, un rôle majeur dans la locomotion

24 Des espoirs pour une maladie rare

L'épidermolyse bulleuse jonctionnelle, maladie génétique de la peau.

26 POINT DE VUE

La prévention, priorité du XXI^e siècle

Entretien avec le **Pr Claude Dreux**, président du Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française.

28 LA FONDATION À L'ÉCOUTE « Personne n'est laissé au bord du chemin »

Interview d'**Eric Palluat de Besset**, nouveau directeur général de la FRM.

36 Questions-réponses

Avec le professeur **Philippe Chanson**.



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. Les mécanismes moléculaires de *Listeria* mis en lumière, les processus de la maladie de Huntington mieux compris, l'identification d'un gène impliqué dans la maladie de Crohn, la mise au point d'un test pour diagnostiquer les tumeurs thyroïdiennes malignes... Tour d'horizon des nouvelles pistes de recherche.

Listeria: un astucieux «passe-muraille»



Aujourd'hui encore, *Listeria monocytogenes* atteint, en toute impunité, les tissus du cerveau ou du placenta.

La listériose est une maladie infectieuse à l'origine de fièvres et de douleurs, parfois de méningites ou de septicémies, également susceptible de provoquer des avortements spontanés. Son agent, *Listeria monocytogenes*, contamine divers aliments (viandes ou lait crus, charcuterie...). Cette astucieuse bactérie est capable de surmonter deux obstacles majeurs : elle fait face

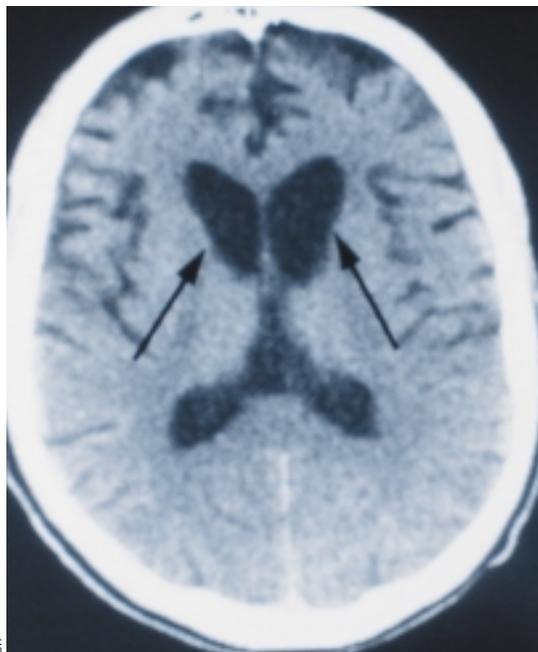
à l'acidité de l'estomac et elle franchit la barrière intestinale. Elle atteint ensuite la circulation sanguine et va se disséminer dans deux tissus cibles : le cerveau et le placenta. Les mécanismes moléculaires permettant à *Listeria* de traverser la barrière intestinale viennent d'être mis en lumière par Pascale Cossart (Unité des interactions bactéries-cellules, Paris) et ses collègues. La bactérie utilise

une molécule qu'elle synthétise à la surface de sa membrane, l'internaline. Lors d'études précédentes (voir *Recherche et Santé* n° 81, pp. 21-22), les chercheurs avaient observé *in vitro* que l'internaline permet le passage de la bactérie à l'intérieur des cellules intestinales et que la traversée s'effectue par l'intermédiaire d'une autre molécule appelée E-cadhérine, présente à la surface des cellules de l'intestin de l'hôte. Il restait à montrer le mécanisme de franchissement de cette barrière. Les biologistes ont utilisé des souris modifiées génétiquement, capables d'exprimer la cadhérine humaine dans leurs intestins. «*Nous avons alors constaté que des bactéries mutantes déficientes en internaline ne parviennent pas à exercer leur pouvoir pathogène sur les rongeurs*», explique Pascale Cossart. Preuve est ainsi faite que l'internaline permet à la bactérie de traverser la barrière intestinale. Pour la prochaine étape, les chercheurs se proposent d'élucider la façon dont *Listeria* traverse les autres barrières du corps humain pour atteindre le cerveau et le placenta. ■

Source : Science, juin 2001.

Comprendre la maladie de Huntington

Les pistes de traitement de la maladie de Huntington, maladie héréditaire se manifestant par divers symptômes tels que des mouvements musculaires incontrôlables, des pertes de mémoire, des difficultés à avaler et des troubles psychologiques et du comportement, pourraient être explorées prochainement.



Dégénérescence des têtes de noyaux caudés avec une dilatation des cornes frontales, observée dans une coupe du cerveau au scanner.

Des mutations dans le gène codant une protéine appelée huntingtine sont responsables de cette affection du système nerveux central.

Des chercheurs italiens de l'université de Milan viennent de découvrir la fonction physiologique de cette protéine.

Ils ont observé que cette substance contrôle la production d'une autre protéine, baptisée BDNF

(Brain Derived Neurotrophic Factor), indispensable à la survie des neurones situés dans une zone particulière du cerveau, le striatum. Lorsque la protéine huntingtine est défectueuse, la synthèse de BDNF se fait mal. La diminution de la quantité de cette protéine participerait directement à la perte de neurones observée dans la maladie, rapportent les chercheurs milanais, qui envisagent dès lors la mise au point de nouvelles thérapies stimulant l'activité de la protéine huntingtine ou augmentant le taux de BDNF. Mais «*il n'y aura pas de nouveaux médicaments dans l'immédiat*», insistent-ils. Il s'agit, dans un premier temps, de comprendre par quel processus la protéine huntingtine entraîne une élévation de synthèse de BDNF. Des éléments de réponse pourraient être apportés d'ici à quelques mois. ■

Source : Science, juin 2001.

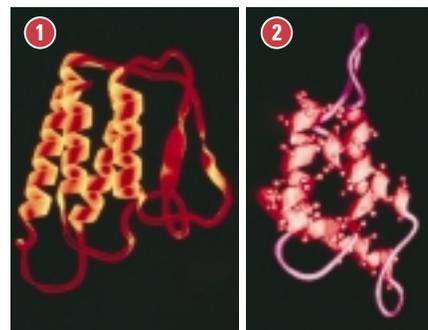
Un espoir de détection précoce du prion

Une équipe de scientifiques suisses vient de mettre au point un test particulièrement innovant de dépistage de l'agent infectieux responsable de la maladie de la vache folle ou de l'affection équivalente chez l'homme.

A partir d'une très faible quantité de protéine prion pathogène, les chercheurs ont réussi, selon une technique de biologie moléculaire sophistiquée dite PMCA (Protein Misfolding Cyclic Amplification), à transformer *in vitro* la protéine prion normale en prion pathogène. L'intérêt de cette méthode est double.

Tout d'abord, elle pourrait détecter des prions pathologiques en très faible quantité, alors que les tests actuels ne retrouvent la protéine que lorsqu'elle est présente en grande quantité dans les tissus. Le test suisse permettrait ainsi un dépistage précoce de la maladie à partir de prélèvements pratiqués sur les amygdales, le thymus ou certains tissus intestinaux, bien avant l'apparition des premiers symptômes. Cette méthode offre aussi une chance unique de déterminer si la réplication de la protéine pathologique génère une infectivité *in vitro*. S'il s'agit d'une avancée incontestable de la recherche, de nombreux travaux sont encore nécessaires pour répondre à ces questions. ■

Source : Nature, juin 2001.



Modélisations de la protéine prion normale (1) et pathogène (2).

Un gène de prédisposition à la maladie de Crohn

Pour la première fois, deux équipes, l'une française, dirigée par le Dr Gilles Thomas, directeur scientifique du Ceph (Centre d'étude du polymorphisme humain), et l'autre américaine, viennent d'identifier un gène prédisposant à la maladie de Crohn. Cette découverte ouvre de nouvelles voies de recherche pour lutter contre cette maladie digestive souvent grave, dont la fréquence s'est considérablement accrue depuis le milieu du XX^e siècle. La maladie de Crohn est caractérisée par une inflammation du tube digestif, responsable de douleurs et de diarrhées. L'un des mécanismes évoqués pour expliquer ces symptômes est le développement, chez des sujets prédisposés génétiquement, d'une réaction inflammatoire contre des germes présents dans le tube digestif. Le gène identifié par les deux équipes

conforte cette hypothèse. Il s'agit du gène Nod 2, codant une protéine qui aide le système immunitaire à détecter les bactéries présentes dans le tube digestif et à contrôler la réponse inflammatoire dirigée contre elles. Ses mutations pourraient entraîner un déséquilibre responsable d'une réaction inflammatoire.

Nod 2 n'est certainement pas le seul gène impliqué dans la maladie de Crohn. Au moins cinq autres régions chromosomiques déjà identifiées seraient en cause. La conjonction de facteurs génétiques et environnementaux préside probablement à l'apparition de la maladie. Il est donc important de prendre en compte l'intervention de ces différents facteurs pour cibler la recherche sur des thérapies spécifiques. ■

Source : Nature, mai 2001.



Le rétrécissement du colon, dû à la maladie de Crohn, est décelé après un lavement baryté.

La thérapie génique contre l'hémophilie



Pour tenter d'enrayer l'hémophilie, les chercheurs élaborent des traitements qui agirait directement sur le gène déficient du facteur VIII.

L'hémophilie A est une maladie congénitale transmise par les femmes et qui n'atteint que les hommes (1 sur 5000). Elle est caractérisée par un retard ou une absence de coagulation du sang et, dans les cas les plus sévères, entraîne des saignements fréquents et spontanés dans les articulations, les tissus mous et les organes vitaux. Cette maladie est due à des mutations dans le gène qui code une protéine indispensable à la coagulation, le facteur VIII. Comment soigner les patients autrement qu'en leur administrant par voie intraveineuse un concentré de ce facteur? Peut-être bientôt, grâce à la thérapie génique, en introduisant dans leurs cellules une copie opérationnelle du gène. C'est ce qu'a tenté une équipe de chercheurs, avec la coopération de six patients atteints d'hémophilie sévère, pour un essai de phase 1. Les chercheurs ont prélevé, sur chacun, des fibroblastes (cellules de la peau). Ils y ont injecté un plasmide, c'est-

à-dire un ADN non humain, portant le gène du facteur VIII. Ces cellules génétiquement modifiées ont ensuite été injectées dans la cavité abdominale des patients. Chez quatre d'entre eux, on a observé une augmentation de l'activité du facteur VIII et une diminution des saignements. Pour l'un des patients, cette amélioration clinique a perduré pendant dix mois. Aucun effet secondaire n'a été observé. Cette stratégie semble donc efficace et présente l'avantage d'être plus sûre que les thérapies géniques qui utilisent des virus pour apporter le gène dans les cellules. En effet, un plasmide est sans danger pour l'homme alors qu'un virus inactivé peut redevenir infectieux ou déclencher une réaction immunitaire indésirable. Si des travaux ultérieurs prouvent un réel bénéfice thérapeutique, cette technique paraît porteuse d'avenir. ■

Source : New England Journal of Medicine, juin 2001.

Un dosage pour diagnostiquer les cancers de la thyroïde

Les cancers de la thyroïde sont souvent difficiles à distinguer des nodules bénins. Pour en faire le diagnostic, un bilan complet est nécessaire, comprenant une ponction à l'aiguille fine, qui permet d'analyser les cellules. Mais, même avec cet examen, la distinction entre tumeurs bénigne et maligne est parfois impossible, obligeant le recours à la chirurgie. Moins de 10% des lésions opérées se révèlent finalement cancéreuses, notent les auteurs d'une étude internationale. Ils viennent d'expérimenter une nouvelle méthode pour affiner le diagnostic



BSIP/Merka Finoni

La scintigraphie thyroïdienne permet de détecter les tumeurs, qu'elles soient bénignes ou malignes.

des tumeurs bénignes, avec une sensibilité de 99% et une spécificité de 98%. Ce test pourrait éviter des interventions chirurgicales inutiles. Par ailleurs, la valeur diagnostique du taux sanguin de galectine-3 comme indicateur spécifique des cancers thyroïdiens doit être prochainement étudiée. ■

Source : The Lancet, mai 2001.

L'aspirine n'a pas fini de nous étonner



BSIP/Laurent

Des bienfaits de l'aspirine restent encore à découvrir.

Bien qu'il s'agisse de l'agent analgésique et anti-inflammatoire le plus couramment utilisé, les mécanismes d'action de l'aspirine sont encore mal connus. Une équipe de chercheurs a entrepris d'étudier les effets de l'aspirine, à des concentrations physiologiques, sur les différents acteurs du système immunitaire. Ils ont ainsi observé que l'aspirine inhibait la maturation de cellules particulières, les cellules dendritiques myéloïdes. Quelles en sont les conséquences ? Cela empêche les cellules dendritiques d'activer les lymphocytes T, acteurs clés de l'immunité. L'aspirine, en bloquant la maturation des cellules dendritiques, empêche donc l'initiation de la réponse immunitaire. Voilà qui explique l'action anti-inflammatoire de l'aspirine et ses effets bénéfiques dans certaines maladies auto-immunes. Mais les chercheurs voient plus loin. L'aspirine est «*un moyen simple, peu coûteux et hautement efficace pour manipuler les capacités immunostimulatrices des cellules dendritiques, expliquent-ils, et nos travaux peuvent avoir d'importantes applications thérapeutiques*». ■

Source : Journal of Immunology, juin 2001.



Avec des conséquences cliniques graves ou bénignes, précoces ou tardives, la sclérose en plaques présente de multiples énigmes.

La sclérose en plaques

UNE MALADIE ÉNIGMATIQUE

Inconstante et capricieuse, la sclérose en plaques (SEP) présente de multiples énigmes. Cette pathologie, à la fois inflammatoire et dégénérative, influencée par la génétique mais aussi par l'environnement, provoque dans le système nerveux des lésions aux conséquences cliniques parfois graves et parfois bénignes, précoces chez ce patient, tardives chez cet autre mais toujours imprévisibles. Longtemps désarmés, les médecins disposent aujourd'hui de molécules efficaces contre certains aspects de cette affection dont la ou, plus vraisemblablement, les causes, toujours inconnues, font l'objet d'une recherche active.

MIEUX COMPRENDRE LA SEP POUR LA TRAITER EFFICACEMENT p. 10

LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES À L'AUNE DE L'ÉTHIQUE p. 15

DE NOUVELLES PISTES DE RECHERCHE p. 16

VIVRE AVEC LA SEP AU QUOTIDIEN p. 18



Mieux comprendre la SEP pour la traiter efficacement

Dossier réalisé avec la collaboration du **Pr Confavreux**, chef du service de neurologie, hôpital neurologique (Lyon).

Vous retrouverez les Professeurs Bertrand Fontaine et Pierre Miossec pour un débat sur France Culture, le jeudi 18 octobre à 10 heures dans l'émission Visite Médicale

Maladie inflammatoire chronique, la sclérose en plaques ou SEP est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune. Elle se manifeste par l'apparition de lésions de la substance blanche du système nerveux central (hémisphères cérébraux, cervelet, tronc cérébral et moelle épinière) dont la fréquence et la localisation semblent aléatoires. Ces lésions endommagent la gaine de myéline entourant les axones, longs prolongements par lesquels les neurones transmettent les messages nerveux.

La maladie évolue fréquemment par poussées symptomatiques régressant en quelques jours ou quelques semaines, séparées de périodes de rémission de plus en plus courtes. «*Les lésions se succèdent, d'un site à l'autre, souvent sans incidence immédiate : une dizaine de lésions nouvelles asympto-*

matiques peuvent apparaître entre deux poussées séparées de deux ans. Cette dissémination des plaques dans l'espace et dans le temps est caractéristique de la SEP, explique le Pr Christian Confavreux, chef du service de neurologie de l'hôpital neurologique de Lyon. Chaque lésion débute par une phase inflammatoire, avec formation d'un œdème et infiltration de la lésion par des cellules inflammatoires qui ont franchi la barrière hémato-méningée protectrice du cerveau. Puis une perte de myéline survient, perturbe la conduction du message nerveux et conduit à la longue à la dégénérescence de l'axone.»

Une maladie inconstante et capricieuse

La SEP frappe environ une personne sur 1 000 dans les pays occidentaux, plus souvent les femmes que les hommes. Chaque année, 2 000 nouveaux cas sont diagnostiqués dans notre pays, qui compte environ 60 000 personnes atteintes. La maladie débute souvent vers 30 ans, rarement avant 20 ans ou après 50 ans. Il n'existe aucun signe clinique spécifique, d'où une difficulté de diagnostic rapide. La localisation diffuse des lésions dans la substance blanche explique l'extrême variété des symptômes, qui affectent surtout les voies nerveuses motrices et sensitives : simple faiblesse musculaire, manque de coordination ou paralysie d'un ou de plusieurs membres, fourmillements, sensations de brûlures... D'autres symptômes traduisent l'atteinte du tronc cérébral, à la base du cerveau : troubles de la vision ou de la parole, vertiges, paralysies du visage, sensation d'étouffement. Des troubles sphinctériens et sexuels sont parfois présents et, en fin d'évolution, une détérioration intellectuelle. La fatigue, assez constante, constitue souvent un signe précoce de la maladie.

Très capricieuse, la SEP peut évoluer uniquement par poussées régressives ou progresser secondairement vers une détérioration de l'état de santé. L'évolution est souvent très lente. Il faut en ...

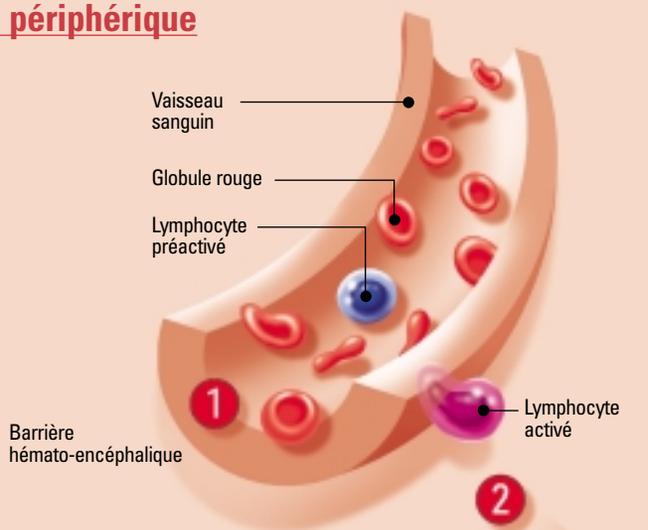
SEP et vaccins : pas d'ambiguïté

Une vaccination peut-elle être à l'origine de la sclérose en plaques ? «*La question, récemment posée avec le vaccin contre l'hépatite B, a désormais reçu une réponse objective, démontrée en termes statistiques : il n'y a pas de relation entre ce vaccin ou d'autres et la SEP, insiste le Pr Confavreux. Cela ne signifie pas qu'il n'y ait pas, à l'échelon individuel, une relation chronologique dans certains cas entre une vaccination et la survenue d'une SEP, mais il s'agit alors d'un aléa thérapeutique sans aucune signification statistique. De telles associations statistiques rares ne doivent pas détourner de la vaccination contre l'hépatite B, qui protège de risques autrement graves en termes de santé publique.*»

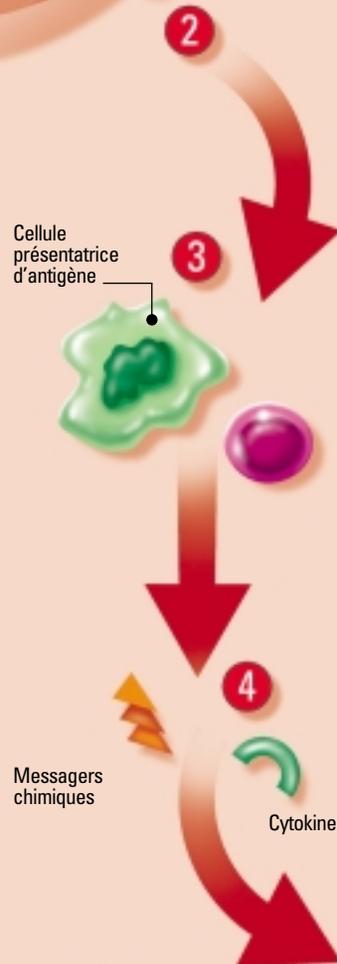
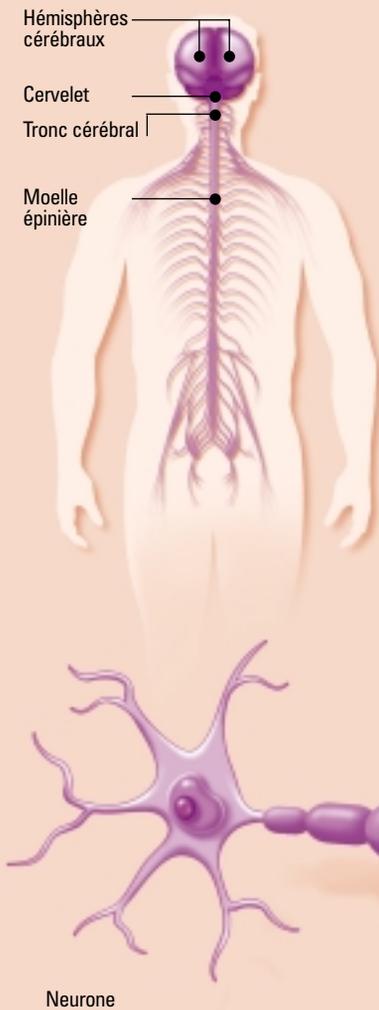
Une vaccination peut-elle déclencher une poussée chez un malade ? «*Nous avons démontré qu'il n'y avait aucune augmentation du risque de poussée dans les deux mois suivant un vaccin quel qu'il soit, même s'il s'agit de vaccins polyvalents.*

Les malades qui ont besoin de se faire vacciner, pour des raisons professionnelles ou autres, n'ont donc pas d'inquiétude particulière à avoir...», insiste la neurologue.

Sang périphérique



Système nerveux central



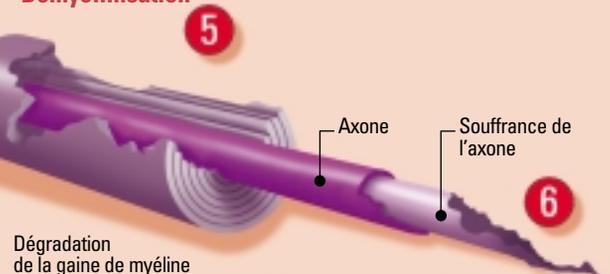
Les mécanismes présumés de la sclérose en plaques

Le système nerveux central (SNC) a toujours été considéré comme un site privilégié, protégé sur le plan immunologique. Pourtant, dans la sclérose en plaques (SEP), tous les acteurs cellulaires et moléculaires nécessaires à l'apparition d'une réponse immunitaire inflammatoire sont présents. La cible antigénique – par définition, un antigène – de cette réaction au sein du SNC, et plus particulièrement au niveau de la myéline qui entoure les neurones, n'est pas clairement identifiée. Mais les informations recueillies sur la maladie humaine et sur les modèles animaux de la SEP permettent de proposer les mécanismes pathologiques suivants :

- 1 Dans le sang circulant, certains lymphocytes – des globules blancs – sont «préactivés» pour s'attaquer, ultérieurement, à des antigènes cibles dans le SNC. Ce détournement du système immunitaire pourrait résulter d'une similitude entre certaines molécules d'agents infectieux et des molécules de la gaine de myéline.
- 2 Ces lymphocytes préactivés vont, à la suite de mécanismes inconnus, interagir avec les cellules de la paroi des vaisseaux irriguant le SNC et franchir ainsi la barrière hémato-encéphalique qui le protège habituellement.
- 3 Dans le SNC, ces lymphocytes activés peuvent être au contact des cellules dites «présentatrices d'antigènes».
- 4 Ce contact provoque la production de cytokines et d'autres messagers chimiques qui vont favoriser l'entrée de nouveaux lymphocytes activés, l'activation des cellules du SNC et stimuler la réponse immunitaire.
- 5 Cette réponse immunitaire se traduit par la production, par les cellules activées, de diverses molécules cytotoxiques pour les cellules qui fabriquent la myéline (oligodendrocytes). La présence d'auto-anticorps sur la gaine de myéline favorise, de plus, l'intervention d'une autre classe de cellules de l'immunité, les cellules phagocytaires, qui amplifient la dégradation de la myéline.
- 6 La souffrance de l'axone observée dans la SEP pourrait être la résultante de cette attaque immune contre la myéline, mais aussi d'un processus dégénératif précoce dont la relation avec la réaction auto-immune reste à préciser.

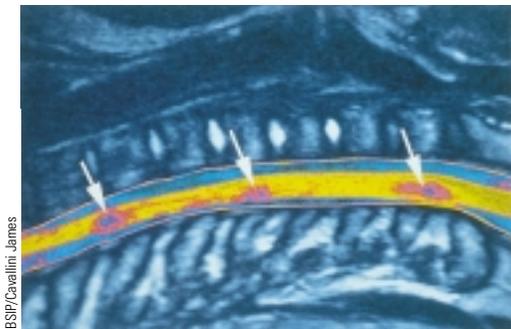
Avec le concours du Dr Thibault Moreau.

Démýélinisation





«Les séquelles s'installent progressivement, évoluant de plus en plus pour leur propre compte.»



BSIP/Cavallini James

Lésions médullaires cervicales (flèches) observées en coupe IRM transversale.

... moyenne huit ans pour que se pérennisent les premiers troubles moteurs, vingt ans pour que la canne devienne indispensable, et trente ans pour que le malade soit confiné au fauteuil roulant. Mais la réalité est encore plus diverse. Parfois, la SEP est progressive d'emblée et évolue rapidement. A l'opposé, il existe des formes asymptomatiques, totalement silencieuses et, dans 20% à 30% des cas, la SEP est si bénigne que les patients ne sont jamais handicapés.

«Le caractère très transitoire des poussées, au début de la maladie, tient à l'inflammation. Puis les séquelles s'installent progressivement, évoluant de plus en plus pour leur propre compte. Cette dégénérescence a longtemps été considérée comme la conséquence ultime des atteintes inflammatoires successives. En fait, elle évolue de la même façon en présence ou en l'absence de poussées, et semble donc indépendante de l'inflammation : un constat inquiétant puisque nous ne disposons de traitements actifs que sur la phase inflammatoire», précise le Pr Confavreux.

IRM : du diagnostic à la prédiction

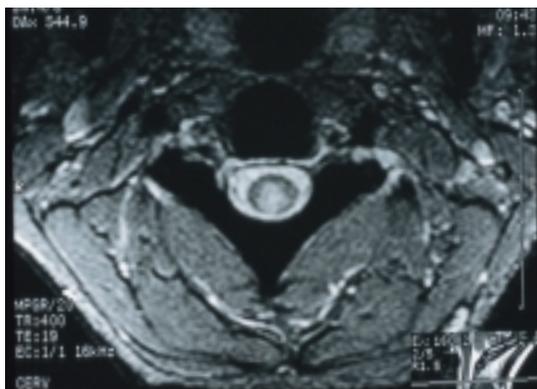
L'extrême diversité des symptômes rend délicat le diagnostic. «Désormais, tout symptôme suggérant une lésion démyélinisante conduit systématiquement à la réalisation d'une IRM (imagerie par résonance magnétique), qui constitue aujourd'hui l'examen de référence», précise le Pr Jean-Pierre Pruvo, neuro-radiologue au CHRU de Lille.

L'IRM, qui repose sur le comportement des atomes d'hydrogène de l'eau dans un champ magnétique puissant après impulsion de radiofréquences, est très adaptée à la visualisation de tissus mous comme l'encéphale et la moelle épinière. Pour le diagnostic, on réalise des clichés dits «conventionnels» : T1, où les lésions de la myéline apparaissent en iso ou hyposignal [gris], T2, où elles apparaissent en hypersignal [blanc], et FLAIR, pour distinguer les lésions proches du liquide céphalo-rachidien. Un produit de contraste, le gadolinium, donne une indication du caractè-

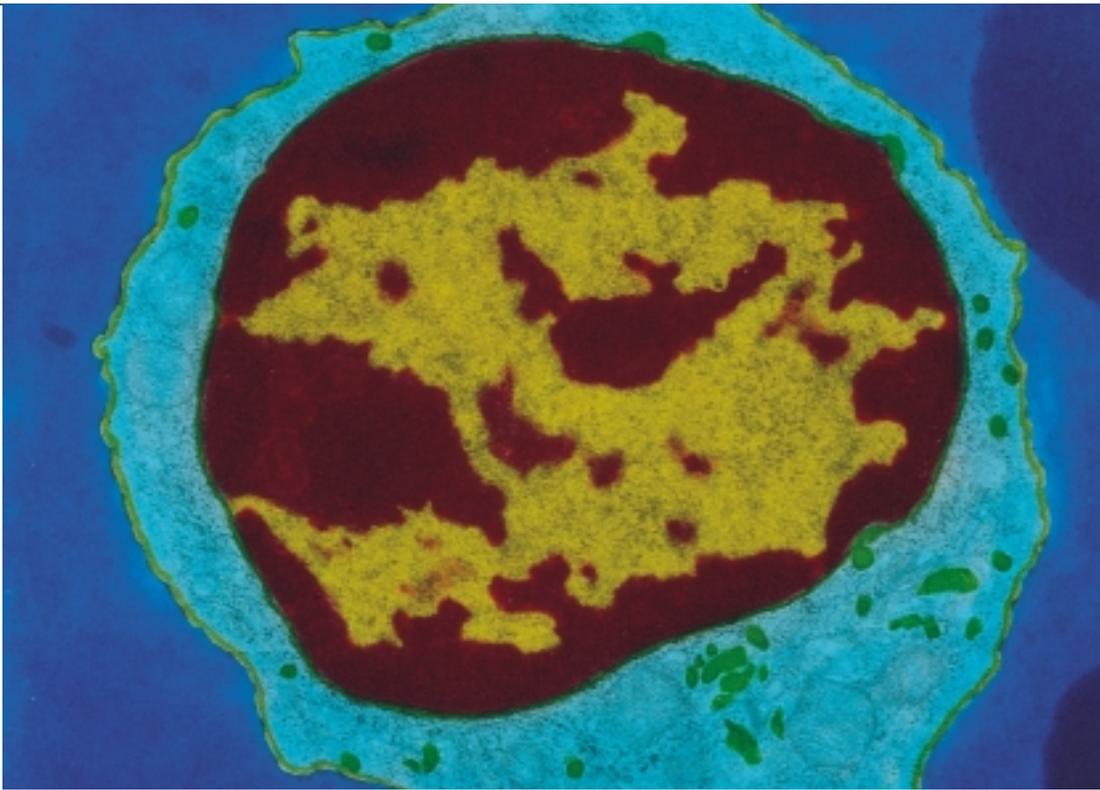
rière inflammatoire, donc actif, des lésions. «Les séquences T2 sont très sensibles mais ces images sont peu spécifiques de la SEP et permettent surtout de dénombrer les lésions qui, en grand nombre dès la première poussée, seront indicatrices d'une évolution plus grave.»

L'intérêt prédictif de l'IRM s'est aussi affirmé ces dernières années. «Des études cliniques ont montré que la présence, sur les images T1, de lésions sombres en "trous noirs" est corrélée à la perte axonale, donc indicatrice du handicap physique à venir car les SEP graves sont celles où l'axone est touché d'emblée.» Dans le suivi de la maladie, l'IRM sert surtout à repérer les poussées inflammatoires. «La présence de nouvelles lésions qui fixent le gadolinium indique une poussée aiguë qui peut conduire à prescrire un traitement plus radical.» A la phase ultime de la maladie, l'IRM sert à évaluer l'atrophie de certaines structures cérébrales, associée aux troubles cognitifs.

Les nouvelles techniques d'IRM – imagerie de diffusion, de transfert d'aimantation, imagerie spectroscopique ou fonctionnelle –, en augmentant la valeur informative du signal, devraient permettre d'établir des corrélations plus étroites entre les divers stades lésionnels – œdème, inflammation, démyélinisation, gliose, perte axonale – ainsi que leur retentissement clinique et d'évaluer le degré de réversibilité de ces lésions. Ces méthodes, en révélant des anomalies de la substance blanche invisibles en IRM conventionnelle, vont aussi favoriser un diagnostic et un traitement plus précoces. L'adoption par toutes les équipes de procédures identiques pourrait permettre à l'avenir de prédire pour chaque patient la vitesse d'évolution de la maladie et du handicap.



Lésion intramédullaire en hypersignal observée en IRM (coupe axiale).



CMRI

Lymphocyte T en microscopie (grossissement 4000).

L'essor de l'imagerie a un peu réduit la place de deux examens qui restent cependant précieux. La présence dans le liquide céphalo-rachidien de protéines inflammatoires, les immunoglobulines G (IgG), constitue un fort élément de présomption de SEP. L'analyse de la qualité de la conduction des messages nerveux obtenus en réponse à une stimulation des fibres nerveuses sensitives, motrices, visuelles ou auditives, permet de confirmer le diagnostic, de localiser les lésions et de distinguer celles dues à la démyélinisation de celles dues à la perte axonale.

A la recherche des causes

Les causes de la SEP, pathologie probablement multifactorielle, demeurent pour l'essentiel inconnues. «A l'instar d'autres maladies inflammatoires, la SEP est caractérisée par le développement d'une réaction inflammatoire anormale. Des facteurs favorisants, propres à l'individu et à son environnement, se conjuguent pour faire migrer des lymphocytes T – des globules blancs impliqués dans l'immunité – dans un site anatomique d'où ils sont d'ordinaire absents et provoquer leur interaction destructrice avec les cellules résidentes et la matrice qu'elles produisent, explique le Pr Pierre Miossec, immunologiste, de la faculté de médecine de Lyon. Les lymphocytes T du groupe Th1 jouent un rôle majeur dans cette destruction, en partie par la production de cytokines (messagers chimiques impliqués dans la communication entre cellules) comme l'interféron gamma.» L'organisme tente de se défendre en contrebalançant l'action des lymphocytes Th1 par celle des lymphocytes Th2, dont les

cytokines ont une action plutôt anti-inflammatoire favorisant une synthèse de matrice. «C'est cet équilibre dynamique qui règle l'alternance des phases de poussées et de rémission. C'est pourquoi, au cours de la grossesse, où le profil Th2 est renforcé, l'état des femmes atteintes de SEP s'améliore.» C'est aussi pourquoi l'interféron bêta, en stimulant l'action des lymphocytes Th2, s'oppose à l'action de l'interféron gamma et constitue un traitement des signes inflammatoires au cours de la SEP.

S'ils favorisent la destruction de la myéline, les lymphocytes Th1 altèrent également les mécanismes naturels de réparation existants. L'inflammation chronique provoque donc à la longue l'accumulation de dégâts irréversibles. «Les traitements et les essais thérapeutiques s'adressent à des malades qui, par définition, ont dépassé le stade de la récupération. Dans l'idéal, il faudrait agir au stade inflammatoire, donc disposer de marqueurs pronostiques précoces pour espérer influencer le cours de la maladie.» D'où les recherches actives menées pour tenter d'identifier de tels marqueurs pronostiques génétiques ou biologiques.

Une part de génétique, une part d'environnement ?

Aucun facteur environnemental commun n'a été identifié dans la SEP, mais l'étude des migrations de population montre l'intervention précoce de tels facteurs : la fréquence de la maladie reste identique à celle du pays d'origine chez les migrants de plus de 15 ans, mais devient identique à celle du pays d'accueil pour les ...

La SEP en chiffres

- 60 000 Français sont atteints, soit 1 sur 1000 environ.
- 2 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France.
- L'âge moyen de début : 30 ans.
- La durée d'évolution : de quelques années à plus de trente ans, avec une espérance de vie moyenne, peu affectée, de quarante ans.
- La SEP frappe deux fois plus de femmes que d'hommes.
- Il existe 5% à 10% de cas familiaux, avec 30% des vrais jumeaux atteints tous les deux, 3% des frères et sœurs.
- Une dépression survient chez 35% à 50% des malades, des troubles cognitifs, affectant surtout la mémoire, chez 40% à 65%.
- Le coût du traitement par interféron : 80 000 F/patient/an.



BSP/Laurent

La rééducation, commencée dès les premiers jours, permet de réduire les complications liées aux déficits neurologiques.

... *plus jeunes*, indique le Pr Bruno Brochet, neurologue au CHU Pellegrin de Bordeaux. *L'hypothèse d'une origine infectieuse a souvent été avancée : virus de l'herpès, virus d'Epstein-Barr, virus de la rougeole, etc. Mais ces pistes ont été démenties l'une après l'autre. Aujourd'hui, les recherches s'orientent vers d'autres agents infectieux, les chlamydia ou les rétrovirus endogènes...*» La diminution de la composante inflammatoire au cours de la SEP et l'effet bénéfique des traitements immunosuppresseurs, qui, pourtant, aggravent les infections, vont eux aussi à l'encontre de l'hypothèse infectieuse.

La SEP n'est pas non plus une maladie purement génétique. Les cas familiaux de SEP sont rares : moins de 10% de probabilité d'un deuxième cas, moins de 1% pour un troisième. «*On ne connaît ni le nombre, ni le mode de transmission, ni le poids respectif des gènes de susceptibilité à cette maladie. Le seul gène identifié, c'est l'allèle HLA DR2, responsable de 15% de l'ensemble des facteurs de prédisposition génétique à la SEP. Ce gène est présent chez 30% de la population normale, mais chez 60% des personnes atteintes*», explique le Pr Bertrand Fontaine, neurologue et chercheur à l'unité Inserm U.456. D'autres gènes «*candidats*» font l'objet, actuellement, d'intenses recherches, notamment ceux qui codent les cytokines pro et anti-inflammatoires.

Traitements : seulement contre l'inflammation

«**L**a SEP est donc vraisemblablement la voie finale commune d'un dérèglement immunitaire initié par des mécanismes à dominante génétique chez certains, infectieuse chez d'autres, ou mixtes, et qui finit chez tous

par attaquer le système nerveux central», estime le Pr Confavreux. En l'absence de causes identifiées, le traitement reste non spécifique. «*Les poussées se traitent par la méthylprednisolone à forte dose, un corticoïde qui raccourcit leur durée au prix d'une surveillance rigoureuse à l'hôpital*, explique le Pr Gilles Edan, neurologue à l'hôpital Pontchaillou de Rennes. *Le traitement de fond des formes à poussées repose sur un immunomodulateur, l'interféron bêta, qui modifie la réponse immunitaire en favorisant l'action des lymphocytes Th2, donc la production de myéline. Il permet de réduire la fréquence des poussées de 30% et de retarder le handicap, même si son efficacité reste partielle. On prescrit aussi à titre expérimental, quand l'interféron est contre-indiqué, le copolymère, un polymère synthétique proche de la myéline, qui induit une tolérance de l'organisme envers cette protéine et diminue le nombre des poussées.*»

Le mitoxantrone, un médicament immunosuppresseur utilisé en cancérologie, a démontré une efficacité importante en réduisant de 80% l'activité de la maladie. «*Bloquant l'activation de toutes les cellules de la réponse inflammatoire, il est réservé aux seuls patients en phase progressive active, inflammatoire, mais un risque de toxicité cardiaque limite sa durée de prescription.*» Les médecins sont en revanche démunis pour lutter contre le processus dégénératif ou favoriser la réparation axonale. «*Nous sommes comme des pompiers : nous savons éteindre le feu, pas reconstruire la maison quand elle a brûlé*, regrette le neurologue. *Mais lutter très tôt contre l'inflammation, c'est donner toutes ses chances à une réparation naturelle, même imparfaite.*» C'est pourquoi des essais sur d'autres immunosuppresseurs, éventuellement en association, mériteraient d'être menés.

L'informatique à la rescousse

Ces nouvelles approches devraient bénéficier de la création de la base de données EDMUS créée sous l'égide de la Communauté européenne, qui réunit dès maintenant plus de 200 établissements. «*Pathologie hétérogène, assez peu fréquente et d'évolution très lente, la SEP justifiait, en effet, la mise en commun du plus grand nombre d'informations et la définition d'un langage unique permettant de concentrer les données sur la maladie*, estime le Pr Confavreux. *Utilisée dans le suivi quotidien des patients, EDMUS sert aussi bien d'outil de recherche commun sur l'épidémiologie ou la physiopathologie de la maladie, en particulier dans certains aspects rares, que pour les essais thérapeutiques ou pour le recueil de données sur leurs effets secondaires. Nous espérons, ainsi, avoir la vision plus globale de la maladie qui nous fait actuellement défaut.*» ■

Les essais thérapeutiques à l'aune de l'éthique

Les neurologues s'accordent à placer l'éthique au cœur de la réflexion méthodologique, guidée par le respect des malades.

L'avis du professeur **Michel Clanet**, chef du service de neurologie, hôpital Purpan (Toulouse).

Les bénéfices de l'interféron dans la SEP ont été démontrés, depuis dix ans, avant tout par l'amélioration de la méthodologie des essais thérapeutiques, avec des catégories homogènes de patients et des échelles d'évaluation rigoureuses. Cette efficacité, modeste, est-elle suffisante pour étendre le traitement à tous les malades ? Contrairement à d'autres pays, le nôtre, par tradition, prend en charge ce médicament pour tous, même si le bénéfice thérapeutique n'est prouvé qu'à court terme. Mais qu'en est-il sur le long terme ?

Il est certain que l'interféron infléchit certaines manifestations d'une maladie contre laquelle nous étions démunis. Il a introduit une rupture dans la prise en charge de la SEP, dans l'attitude et le regard des neurologues et des malades, en suscitant un intérêt et un investissement intellectuel jusqu'alors absents.

Reste que cette maladie s'inscrit dans la durée, que des essais thérapeutiques sur deux ans ne sont pas significatifs et qu'il faudrait les mener sur le long cours.

Dans les formes à poussées, il n'est donc plus éthique de proposer des essais contre placebo, sauf si le patient, après information, refuse l'interféron. Les futurs essais thérapeutiques, obligatoirement menés contre interféron, seront de ce fait encore plus difficiles à conduire. Et le rôle des malades dans la réflexion sur ces questions devient de plus en plus indispensable.

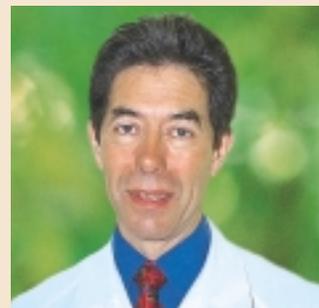
L'avis du professeur **Olivier Lyon-Caen**, chef du service de neurologie, CHU Pitié-Salpêtrière (Paris).

Les progrès thérapeutiques permettent de disposer, avec les interférons et le copolymère, de produits efficaces dans les formes à poussées de SEP. Ceci a plusieurs conséquences. Premièrement, des essais thérapeutiques dans ces formes de SEP ne sont plus éthiques s'ils ne sont pas menés en référence à ces produits et le groupe placebo n'a plus sa place. Dès lors, si des essais étaient menés avec de nouvelles molécules, la référence serait un interféron. Leur coût augmenterait donc significativement.

Deuxième conséquence : il est très difficile, aujourd'hui, d'aller au-delà de ce que l'on sait dans ces formes à poussées : les essais ont été menés durant deux ans, parfois moins. Il conviendrait sans doute de reprendre ces essais sur une plus longue durée. Mais est-ce éthique ?

L'avènement de ces nouvelles molécules a aussi pour conséquence que certaines formes de SEP sont délaissées et ne font pas, ou peu, l'objet d'essais thérapeutiques.

Un dernier point concerne la démarche médicale. Aujourd'hui, trois interférons d'efficacité globalement comparable sont disponibles. Nous, neurologues prescripteurs, devons adopter une attitude neutre et objective lors de la présentation de ces produits aux patients.



DR

« Le rôle des malades est indispensable dans la réflexion. »

Pr Michel Clanet.



DR

« Certaines formes de la maladie sont délaissées. »

Pr Olivier Lyon-Caen.

LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Avec le concours du **Pr Catherine Lubetzki**, Fédération de neurologie, CHU Pitié-Salpêtrière et Inserm U.495 «Biologie des interactions neurone-glie» (Paris).

De nouvelles pistes de recherche

Les recherches thérapeutiques s'orientent aujourd'hui vers l'analyse des mécanismes moléculaires responsables de la remyélinisation. Le Pr Lubetzki étudie différentes pistes qui vont dans ce sens.

Les recherches sur les causes et les mécanismes de la maladie sont très actives. Elles ont permis une meilleure compréhension de l'importance des phases précoces de la SEP, qui rend urgente la mise au point de traitements destinés à protéger l'axone de la démyélinisation.

Éviter la dégradation de la myéline et la souffrance de l'axone

Après une agression, il existe un processus de remyélinisation spontanée de l'axone.



Fibres musculaires striées (rouge), en microscopie, au milieu desquelles on peut voir des fibres nerveuses myélinisées en jaune cerclé de noir.

La myéline néoformée est cependant plus mince et un peu différente. Une voie de recherche consiste à essayer

de stimuler cette remyélinisation spontanée à l'aide de facteurs de croissance qui favorisent la prolifération, la différenciation ou encore la survie des oligo-dendrocytes (cellules cérébrales). Avec deux obstacles : franchir la barrière hémato-méningée et augmenter la durée de vie des facteurs de croissance, qui est très courte.

Greffer des cellules myélinisantes

Il s'agit d'une autre possibilité, plus incertaine. «Les études sur l'animal ont montré qu'on pouvait obtenir ainsi une remyélinisation. Mais cette approche peut sembler hasardeuse dans la SEP, où les lésions sont nombreuses et disséminées», tempère Catherine Lubetzki.

La Fondation pour la Recherche Médicale soutient des travaux consacrés à la sclérose en plaques

Identifier les gènes de susceptibilité

La SEP n'est pas une maladie génétique mais elle est favorisée par un «terrain» génétique. Identifier ses gènes de susceptibilité, c'est la tâche qu'a entreprise le Pr Bertrand Fontaine (Inserm U.546 «Affections de la myéline et des canaux ioniques musculaires», CHU Pitié-Salpêtrière, Paris). Avec trois cibles : les gènes qui régulent la réponse immunitaire ; ceux qui contrôlent l'adhésion et le passage de la barrière hémato-méningée par les lymphocytes T intervenant dans l'inflammation ; et ceux qui régulent les facteurs de croissance des oligodendrocytes. Au total, près de 100 gènes candidats. «Avec Michel Clanet, Gilles Edan et un réseau national de neurologues, nous avons créé une banque d'ADN regroupant 400 familles de malades. La préparation de cet ADN est achevée et l'étude systématique des gènes a commencé.»

Grâce à un financement de la Fondation pour la Recherche Médicale, Gaëtan Lesca a pu consacrer son travail à l'étude systématique des gènes contrôlant l'interaction des lymphocytes T avec la barrière hémato-encéphalique. Mais on ne connaît la localisation et la fonction que de la moitié des gènes de susceptibilité. Pour les autres, ces informations seront générées avec le Centre français de génotypage. L'étude statistique et la détermination de l'importance spécifique de chacun de ces gènes dans la susceptibilité à la SEP devraient demander trois à cinq ans.

«L'axone présente en surface des molécules d'adhésion qui peuvent activer ou inhiber la remyélinisation.»



David Carr

Le Pr Catherine Lubetzki cherche comment stimuler la capacité de remyélinisation chez l'adulte atteint de sclérose en plaques.

Stratégie alternative : protéger l'axone

Eviter la souffrance axonale prévient le handicap et permet de préserver l'activité électrique normale de l'axone, laquelle est indispensable à sa remyélinisation.

«Mais l'axone présente aussi, en surface, des molécules d'adhésion, les NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule), qui peuvent activer ou inhiber la remyélinisation. Nous avons montré récemment qu'une forme particulière

de cette molécule – forme polysialisée, ou PSA-NCAM – était exprimée par certains neurones démyélinisés et inhibait *in vitro* et *in vivo* leur remyélinisation.» Un essai néerlandais très préliminaire avec le riluzole, médicament prescrit dans une autre maladie, la sclérose latérale amyotrophique, est en cours. Avec une approche un peu comparable, d'autres travaux testent *in vitro* l'effet de différents agents neurotropes sur la remyélinisation. ■

Rôle de l'environnement : la souris comme modèle

Le virus de Theiler a pour hôte unique certaines souris prédisposées, chez lesquelles l'infection persistante du système nerveux central provoque une inflammation et une démyélinisation comparables à celles de la SEP, dont elles constituent le modèle animal viral. Comprendre quels mécanismes et quels gènes déterminent la résistance à cette infection, en permettant l'élimination du virus, est donc important.

«Chez la souris, un gène majeur de prédisposition, H2D, a été identifié sur le chromosome 11. Il perturbe la réaction correcte aux antigènes viraux, indispensable à une bonne réponse immunitaire. Cette réaction est assurée chez l'homme par le système équivalent des molécules dites "du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1". La présence de H2D permet de prédire la susceptibilité des souris à l'infection et à la persistance virale.

Stéphanie Aubagnac, grâce au soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale, a contribué à la caractérisation fonctionnelle de ce gène», explique le Dr Jean-François Bureau (URA CNRS 1930, Paris), qui dirige son travail.

Deux autres locus de susceptibilité ont été identifiés : l'un, d'effet plus faible, dans une région du chromosome 10 très conservée entre la souris et l'homme, chez lequel un gène de prédisposition à la SEP existe justement ; l'autre, sur le chromosome 11, contrôle l'apparition d'une maladie clinique chez des animaux très infectés. Un locus à effet similaire a été localisé dans la même région chez un rongeur atteint d'encéphalomyélite allergique expérimentale, autre modèle animal de sclérose en plaques ; la région analogue humaine sur le chromosome 19 pourrait, elle aussi, contenir un locus de prédisposition.

LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Avec le concours du **Pr Colette Beneton** et du **Dr Odile de Parisot** du centre médical Germaine Revel, Association Germaine-Revel (Saint-Maurice-sur-Dargoire).

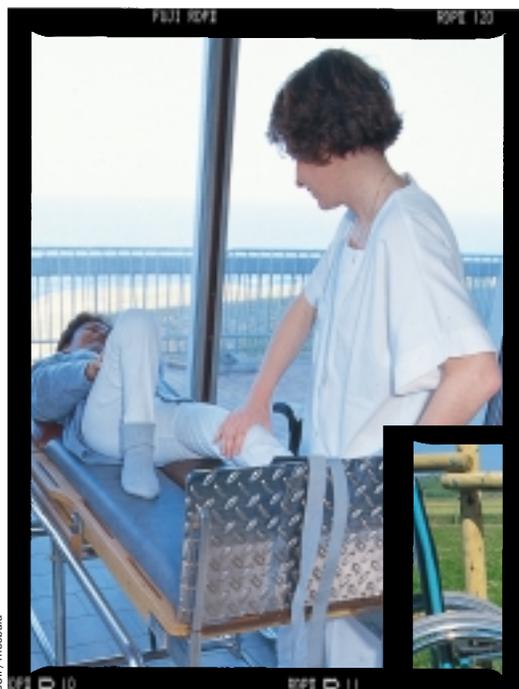
Vivre avec la sclérose en pla

La sclérose en plaques, comme toute pathologie chronique invalidante, impose progressivement des aménagements du mode et du cadre de vie, une adaptation et, parfois, une réduction de l'activité professionnelle. Des associations et des organismes publics peuvent aider les patients et leur famille dans ce parcours.

Vie pratique

Adapter l'environnement

Même les patients qui marchent encore sont rapidement handicapés par la fatigue. Le fauteuil électrique est souvent nécessaire, même si la Sécurité sociale est parfois encore réticente. L'accessibilité des appartements doit être prévue en conséquence, ainsi que les aménagements de salles de bains, de plans inclinés, etc. Ces tâches incombent principalement au service d'ergothérapie en liaison avec le service social. Des aides sont possibles par l'Agence nationale pour l'amélioration de l'habitat (Anah), les conseils généraux, l'Association des paralysés de France, les mutuelles... Les services sociaux des caisses primaires d'assurance maladie (CPAM) et des mairies peuvent aider dans les démarches.



BSIP/Theoald

Rééducation et kinésithérapie

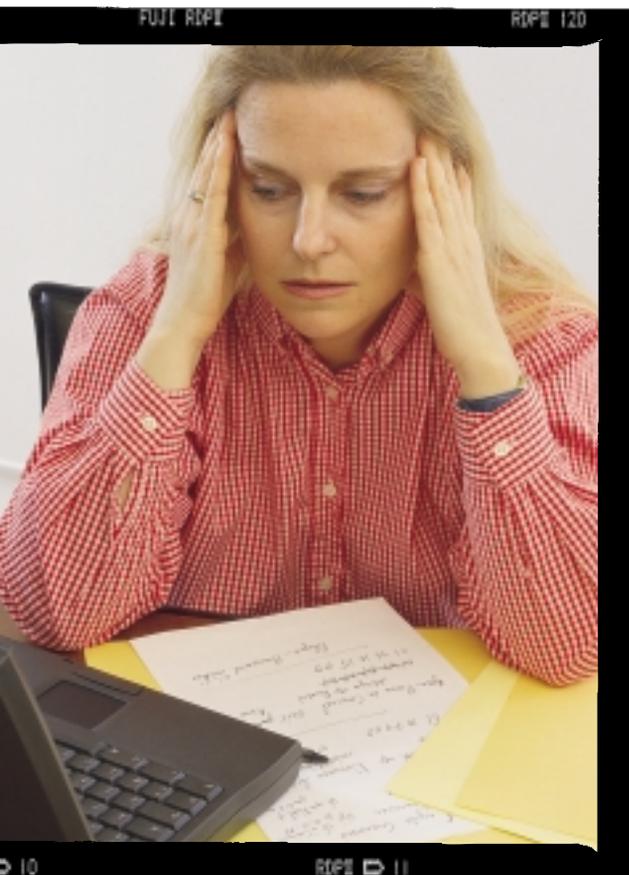
Sur tous les fronts...

Le passage par des centres de rééducation favorise une meilleure prise en charge (troubles urinaires) et l'adaptation des traitements prescrits par les neurologues. Le handicap, plurifactoriel, fluctuant dans la journée, très évolutif, avec des symptômes spécifiques et un accompagnement des proches, justifierait la création de nouveaux centres spécialisés. Le centre Germaine Revel (Saint-Maurice-sur-Dargoire, Rhône), spécialisé dans la rééducation des maladies neurologiques et musculaires chroniques, est unique en son genre. La kinésithérapie a une place très importante pour lutter contre l'hypertonie et les contractions musculaires ainsi que pour éviter la rétraction des muscles. La kinésithérapie respiratoire est souvent indispensable. L'orthophonie permet de lutter contre les troubles de l'élocution ou de la déglutition et de freiner le déclin cognitif.



BSIP/Ewige

ques au quotidien



Vie professionnelle

Un métier, le plus longtemps possible

La SEP frappe des sujets jeunes. Il est important que les malades conservent une activité professionnelle (mais seuls 20% à 30% y parviennent), au besoin avec des aménagements de poste, des aides techniques, des temps partiels ou aménagés. Des aides aux entreprises pour les aménagements sont dispensées par l'Association de gestion des fonds pour l'insertion professionnelle des handicapés (Agefiph). Le maintien de l'activité professionnelle permet de préserver un équilibre personnel, social et familial bénéfique, à condition de pouvoir supporter le regard des autres, ce qui n'est pas toujours facile. L'interruption de la vie professionnelle du conjoint pour s'occuper du malade est tout aussi néfaste.

Au quotidien

Gérer la fatigue

La fatigue, constante et très invalidante, est au premier plan de la maladie. Les patients doivent apprendre à s'économiser dans tous les gestes de la vie courante. Les centres de rééducation insistent beaucoup sur cet apprentissage. La famille et les employeurs, qui ont du mal à comprendre l'ampleur de cette fatigue, doivent y être sensibilisés. Tout l'appareillage, extrêmement léger, doit en tenir compte. Les infections, la température, les efforts et la rééducation trop intensive aggravent cette fatigue. Une kinésithérapie mal adaptée peut s'avérer nocive.

Adresses utiles

ASSOCIATIONS

- Association des paralyés de France (APF)
17, bd Auguste-Blanqui
75013 Paris
Tél. : 01 40 78 69 00
<http://www.apf.asso.fr>
Minitel : 3615 APF
- Association pour la recherche sur la sclérose en plaques (Arsep)
4, rue Chéreau
75013 Paris
Tél. : 01 45 65 00 36
<http://www.arsep.org>
- Ligue française contre la sclérose en plaques (LFSEP)
40, rue Duranton
75015 Paris
Ecoute SEP : 08 01 80 89 53
Tél. : 01 53 98 98 80
<http://www.lfsep.org>
- Nouvelle association française des sclérosés en plaques (Nafsep)
Aéropole
1-5, avenue Albert-Durant
31700 Blagnac
Tél. : 08 10 80 32 95
ou 05 61 71 22 17

ORGANISMES

- Aide à domicile en milieu rural (ADMR)
37, rue d'Alsace
75010 Paris
Tél. : 01 40 34 34 81
- Association de gestion des fonds pour l'insertion professionnelle des handicapés (Agefiph)
238, rue de Paris
59800 Lille
Tél. : 03 20 14 57 20
- Agence nationale pour l'amélioration de l'habitat (Anah)
17, rue de la Paix
75002 Paris
Tél. : 01 44 77 39 39
- Groupement national pour l'insertion des personnes handicapées physiques (GIHP-National)
10, rue de Georges-de-Porto-Riche
75014 Paris
Tél. : 01 43 95 66 36

VOS DONNS EN ACTION

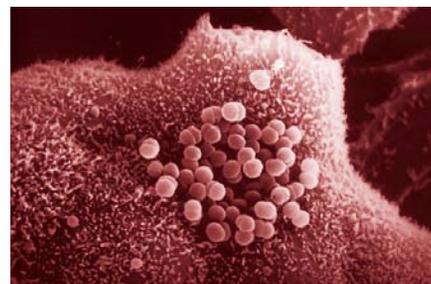


Vos dons jouent un rôle capital dans l'avancement des travaux de recherche médicale. Explorer de nouvelles pistes de recherche, multiplier les échanges entre les disciplines et les chercheurs, déceler plus précocement certaines pathologies graves pour mettre en place plus rapidement les traitements, 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.

Mieux comprendre les mécanismes de franchissement de la barrière sang-cerveau

Les recherches conduites par Céline Pujol dans l'unité Inserm 411 « Physiopathologie moléculaire des interactions microbiennes », dirigée par le Pr Patrick Berche, commencent à lever le voile sur les mécanismes de franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Cette structure, l'une des plus imperméables de l'organisme, si elle protège efficacement le cerveau sain, fait également obstacle au traitement de nombreuses maladies

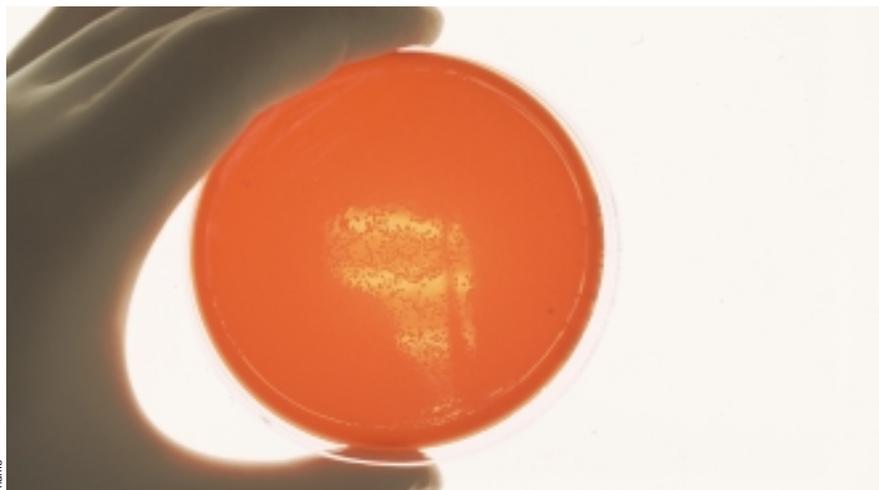
inflammatoires, dégénératives, infectieuses et tumorales du cerveau. Redoutable, *Neisseria meningitidis*, une des rares bactéries capables de franchir la barrière sang-cerveau, est l'agent de la méningite cérébro-spinale. Ces travaux de recherche, soutenus par la Fondation pour la Recherche Médicale, ont permis de préciser pour la première fois* le rôle des pili de type IV, longs appendices filamenteux qui prolongent la bactérie, dans son processus de reconnaissance



Méningocoques adhérant aux cellules.

des cellules hôtes. « Les pili sont en quelque sorte les organes des sens de la bactérie qui lui permettent de reconnaître les surfaces de l'hôte et, ainsi, de développer ou non des programmes d'adhésion », explique le Pr Xavier Nassif, qui dirige cette recherche. A long terme, la poursuite de ce travail mettant en évidence des processus d'interaction entre la bactérie et les cellules devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de constitution de la barrière sang-cerveau et de développer des stratégies thérapeutiques ciblées.

* Pujol C., Eugène E., Marceau M., Nassif X. : The meningococcal PilT protein is required for induction of intimate attachment to epithelial cells following pilus-mediated adhesion, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, mars 1999.



Mise en culture de *Haemophilus parainfluenzae*, bactérie provoquant une méningite.

Rhinite allergique, un facteur de risque de l'asthme ?



David Carr

Bénédicte Leynaert, épidémiologiste (Inserm) à la faculté de médecine Xavier-Bichat de Paris.

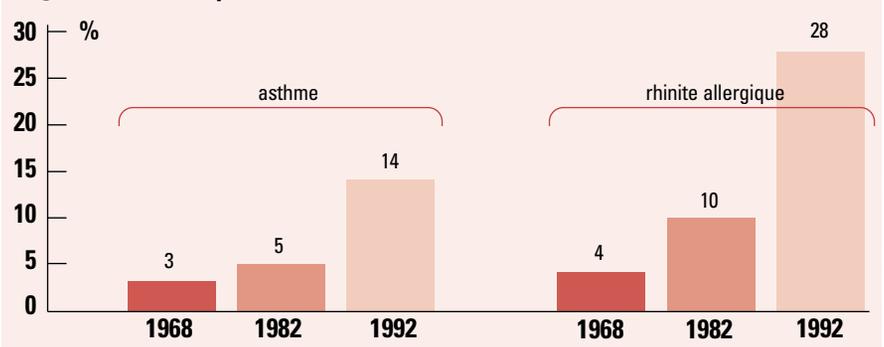
Si près de 10% de la population française souffrent d'asthme, environ 30% sont concernés par la rhinite allergique. La menace est réelle. Toutes les données épidémiologiques s'accordent pour affirmer que ce taux a doublé au cours des vingt dernières années et qu'il ne cesse d'augmenter. Or, fait marquant, l'asthme et la rhinite allergique sont deux maladies étroitement liées. Selon l'étude européenne ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*), réalisée en 1992 dans 22 pays auprès de plus de 12 000 sujets, le risque d'être atteint d'asthme est huit fois plus élevé chez les personnes ayant présenté une rhinite. Comment interpréter ce résultat ? Est-ce à dire que la rhinite allergique est un facteur de risque pour l'asthme ou, seconde hypothèse, que la rhinite allergique et l'asthme seraient deux manifestations cliniques différentes ayant une origine

commune, en particulier un même désordre immunologique ? «L'aide attribuée par la Fondation pour la Recherche Médicale à notre laboratoire nous a permis d'élucider en partie ce problème», rapporte Bénédicte Leynaert, épidémiologiste (Inserm) à la faculté de médecine Xavier-Bichat (Paris). «Nous avons étudié le dossier des sujets recrutés dans l'étude européenne et qui ne présentaient ni antécédents familiaux d'allergie ni réaction aux tests allergologiques», explique la spécialiste. Nous avons ainsi pu constater que l'augmentation

du risque d'asthme chez les personnes atteintes de rhinite ne résulte pas de la présence d'un désordre immunologique.»

Une conclusion clé appuyant la thèse du lien de causalité direct entre la rhinite et l'asthme. Une autre étude est venue conforter cette théorie. «Nous avons analysé les relations entre la rhinite et l'asthme chez les sujets sensibilisés aux pollens. Nous avons observé qu'ils étaient exposés à un risque cinq fois plus élevé de développer une rhinite allergique que les sujets non sensibilisés – ce qui, en soi, n'est pas étonnant – mais aussi à un risque d'asthme multiplié par deux», explique Bénédicte Leynaert. Un point extrêmement important. En effet, les pollens, particules relativement volumineuses, sont en grande partie filtrés au niveau du nez et n'atteignent pas les bronches; ils ne devraient donc pas augmenter les risques d'asthme. «Il semble bien que ce soit la rhinite causée par les pollens qui représente un facteur de risque de l'asthme. Mais, pour le démontrer de manière irréfutable, il faudrait prouver que la prise en charge des patients souffrant de rhinites par un traitement anti-inflammatoire diminue également le risque d'asthme», précise l'épidémiologiste. Une étude sur le très long terme est donc nécessaire. Pour l'heure, le meilleur conseil qui vaille est de ne jamais négliger les rhinites et de les traiter au plus vite.

Augmentation de la prévalence* de l'asthme et de la rhinite (à Paris, chez les 20-24 ans)



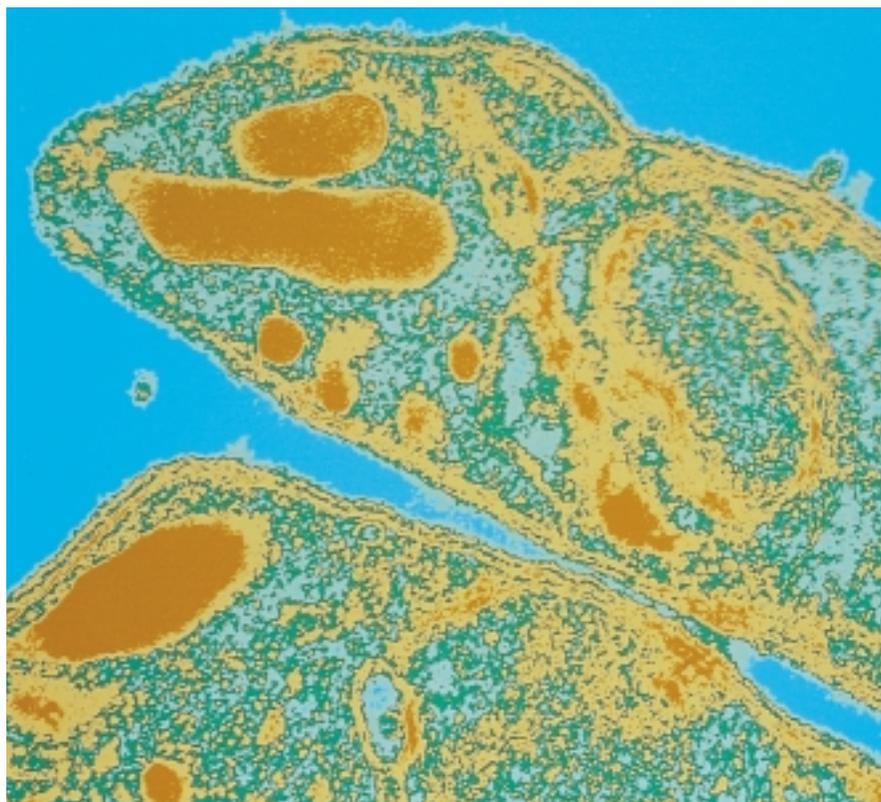
* lire définition p. 27

Atteintes cérébrales du paludisme : des avancées significatives chez la souris

Si le paludisme, dû à l'infection par le parasite *Plasmodium falciparum*, tue tous les ans entre 2 et 2,7 millions d'individus, c'est principalement parce qu'il entraîne des complications majeures, en particulier le neuropaludisme, qui se traduit par une incoordination des mouvements, des convulsions, des paralysies et une altération de la conscience, aboutissant très fréquemment à la mort. On sait que cette manifestation pathologique dépend à la fois de la souche parasitaire et de facteurs génétiques et immunologiques de l'hôte, mais l'intrication de ces mécanismes reste inconnue. Soutenue par la Fondation pour la Recherche Médicale, Mariama Idrissa Boubou a cherché à les expliciter au cours du travail réalisé sous la direction du Dr Sylviane Pied, au sein de l'unité Inserm 511 «Immunobiologie cellulaire et moléculaire des infections parasitaires», dirigée par le Pr Dominique Mazier. En utilisant un modèle expérimental de neuropaludisme chez la souris, elle a montré l'implication de populations lymphocytaires T particulières, non pas dans l'élaboration de la réponse immunitaire, comme c'est leur rôle naturel mais, au contraire, dans la genèse de la pathologie cérébrale. Classiquement, l'introduction d'un agent pathogène – ou antigène – déclenche la production de lymphocytes T portant des récepteurs à cet antigène, aptes à le reconnaître et à le neutraliser. Dans le modèle élaboré, une augmentation des lymphocytes T dits CD3⁺ ayant un répertoire de récepteurs à l'antigène très restreint a été mis en évidence dans le sang périphérique

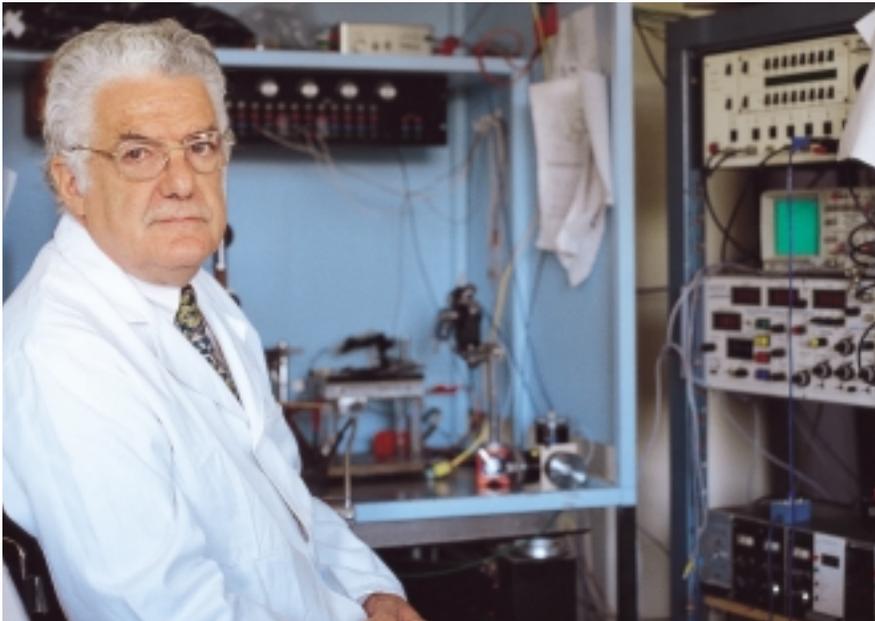
des souris présentant des troubles neurologiques profonds. Les travaux de Mariama Idrissa Boubou ont abouti à la caractérisation de ces lymphocytes T : ils utilisent un même type de récepteurs issus d'une recombinaison génique définie, ils migrent dans le cerveau (sans localisation particulière), où ils sont impliqués, de manière concomitante à la séquestration des globules rouges, dans des interactions avec certaines cellules du système nerveux ; finalement, ils participent au déclenchement rapide d'une importante inflammation. Ces observations suggèrent que cette population de lymphocytes n'élabore pas une réponse classique à l'antigène

mais on ignore encore la nature des processus en jeu. Les recherches en cours visent donc à les élucider. En outre, tous ces mécanismes sont placés sous le contrôle d'importants facteurs génétiques de l'hôte. Ainsi, les chercheurs ont pu mettre en évidence l'association d'un gène, localisé dans la région du chromosome 1 chez la souris, et la sensibilité au neuropaludisme. A terme, la connaissance des mécanismes présidant à la prolifération des lymphocytes T CD3⁺ au cours de la maladie pourrait permettre d'envisager la mise au point d'interventions thérapeutiques dont la cible serait de s'opposer à l'activation lymphocytaire néfaste induite par le parasite.



Plasmodium falciparum, parasite responsable du paludisme, vu ici en microscopie électronique. Cette infection tue tous les ans entre 2 et 2,7 millions d'individus dans le monde.

La sérotonine, un rôle majeur dans la locomotion



Vo /Francesechi

Dr François Clarac, directeur du laboratoire CNRS «Neurobiologie et mouvement», à Marseille.

Marcher, courir, danser. C'est grâce à un réseau de neurones que nous pouvons réaliser et coordonner tous ces mouvements.

«Ce réseau de neurones que nous appelons générateur de rythme se met en place dès la vie in utero», précise le Dr François Clarac, directeur du laboratoire CNRS «Neurobiologie et mouvement», à Marseille. Le tout est orchestré par de nombreuses voies descendant du cerveau qui contrôlent et stoppent l'activité de ces neurones.

On sait depuis longtemps qu'une lésion traumatique de la moelle épinière – due, par exemple, à un accident de voiture – peut entraîner des déficits graves de la motricité tels que la tétraplégie. «En revanche, on sait depuis peu que la sérotonine, une molécule du cerveau connue pour intervenir dans la régulation de l'humeur, peut réparer ce type de lésion», explique le Dr Clarac. Des études récentes chez des rats présentant un déficit moteur secondaire à une lésion de

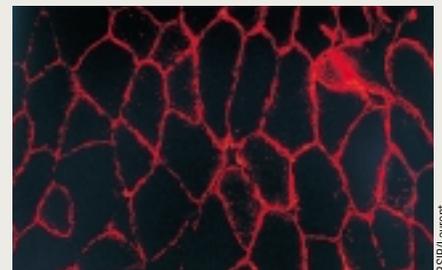
la moelle épinière ont, en effet, montré que la greffe de cellules produisant de la sérotonine permet une récupération partielle de leur motricité.

Dès lors se pose la question de savoir si une baisse de sérotonine n'induirait pas des risques d'anomalies sur l'activité des motoneurones pendant le développement du fœtus ou chez des sujets tétraplégiques. C'est ce thème de recherche qu'a abordé, par une approche pluridisciplinaire, l'équipe du Dr Clarac, soutenue par la Fondation pour la Recherche Médicale. «Nos études préliminaires confortent cette hypothèse en montrant qu'une réduction du taux de sérotonine modifie la morphologie et les propriétés électriques des motoneurones», annonce le Dr Clarac. Un résultat marquant. Plusieurs facteurs comme le stress, la malnutrition ou la prise de certains médicaments (antidépresseurs...) peuvent faire chuter le taux de sérotonine.

Génétique des dystrophies* musculaires

Comment un défaut en dystrophine, protéine essentielle à la fonction des muscles, peut-il entraîner des déficits musculaires graves, voire mortels, comme la myopathie de Duchenne, qui touche un jeune garçon sur 3 500? Dès 1988, des chercheurs ont découvert que la déficience de la protéine est due à un défaut génétique dans un seul gène. «En fait, une déficience en dystrophine entraîne une usure prématurée des muscles, explique le Dr Jean Léger, directeur de recherche au CNRS, à la faculté de médecine de Nantes. Elle est à l'origine d'une détérioration du diaphragme, muscle très important pour la respiration, laquelle entraîne une insuffisance cardiaque.»

Depuis, la recherche a progressé. Grâce à vos dons, l'équipe du Dr Jean Léger, avec le Génoscope (Evry), a mis en évidence que le défaut génétique de la dystrophine modifie aussi l'activité de près de 250 gènes exprimés spécifiquement dans tous les muscles, dont le diaphragme. Reste à identifier les produits de ces gènes. Pour l'heure, «nous avons observé selon des résultats préliminaires que deux produits proposés dans le traitement des dystrophies musculaires, à savoir la L-Arginine et un corticoïde, le Deflazacort, modulent l'expression de certains des deux cents gènes repérés». A terme, les scientifiques espèrent mettre au point des molécules thérapeutiques capables de compenser les conséquences secondaires dévastatrices de la déficience en dystrophine.



BSIP/Laurent

En rouge, marquage de la dystrophine : protéine des cellules musculaires absente dans la myopathie de Duchenne.

* Maladie musculaire héréditaire provoquant une dégénérescence progressive des fibres musculaires.

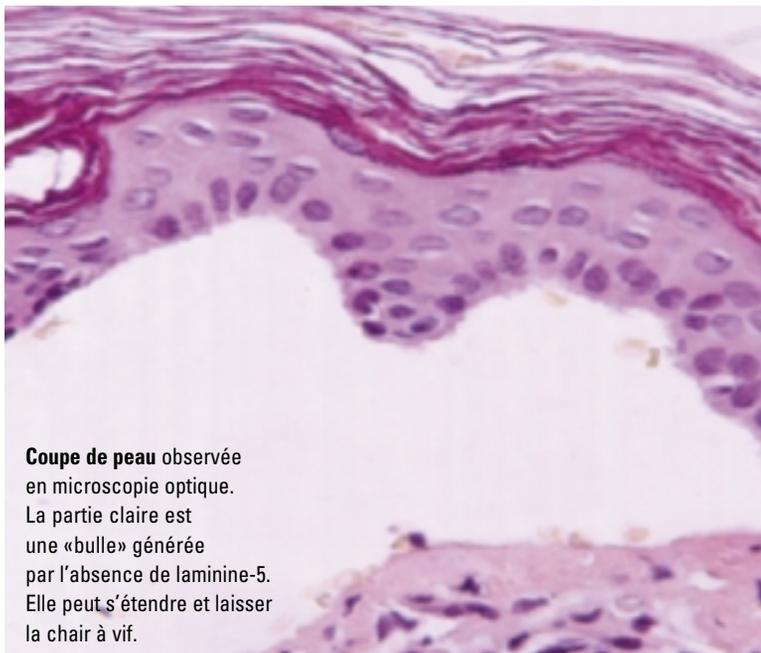
Maladie rare : l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle

Des espoirs de thérapie génique

L'unité 385 «Biologie et physiopathologie de la peau», dirigée par le Pr Jean-Paul Ortonne, à Nice, étudie une maladie génétique de la peau : l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle. L'analyse de la molécule impliquée dans cette maladie laisse entrevoir des espoirs de thérapie génique.

L'unité Inserm 385 «Biologie et physiopathologie de la peau», dirigée par le Pr Jean-Paul Ortonne, à Nice, étudie une maladie génétique de la peau, maladie rare touchant environ 150 familles en France : l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle. Après avoir découvert puis analysé la molécule impliquée dans cette maladie, la laminine-5, les chercheurs s'orientent aujourd'hui vers la reconstitution de peau par thérapie génique et l'étude fonctionnelle de la molécule chez l'animal. L'épidermolyse bulleuse héréditaire se caractérise par une absence ou un défaut d'adhésion de l'épiderme au derme entraînant une fragilité cutanée, à ce jour incurable et qui, au moindre traumatisme, provoque le décollement de l'épiderme et la formation de «bulles». Trois formes majeures de la maladie ont été classées en fonction de la localisation

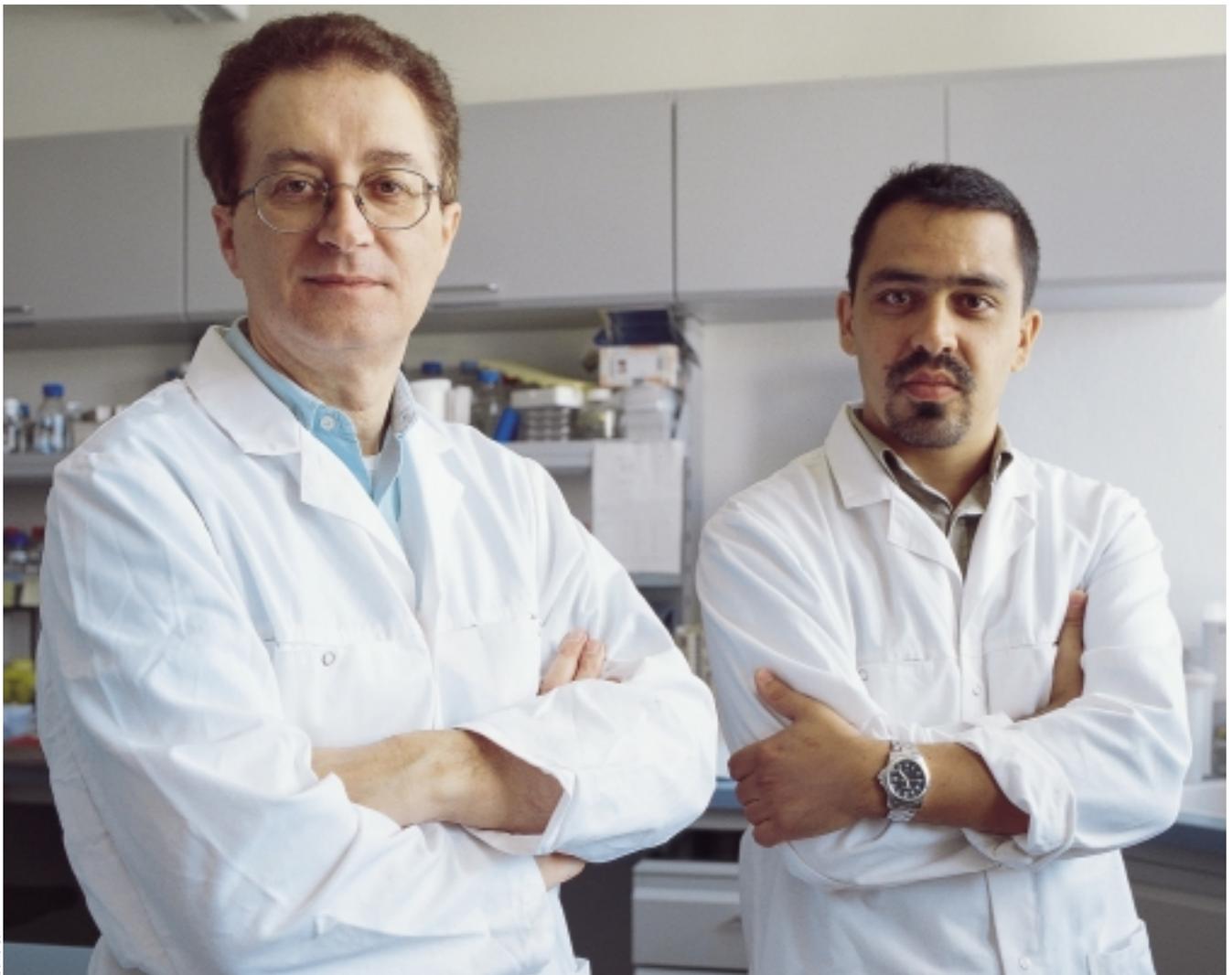
du plan de clivage : la forme *simplex*, qui atteint les kératinocytes (cellules de l'épiderme), la forme dystrophique, qui atteint la couche supérieure du derme, la forme jonctionnelle, qui atteint la jonction entre l'épiderme et le derme. Sous sa forme grave, l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle atteint les zones soumises à frottements, ainsi que les muqueuses (bouche, gencives, trachée, oesophage, intestin...). Chez le nourrisson, les surinfections, ainsi que le décollement de la paroi intestinale, conduisent en général à un décès rapide. Dans sa forme plus légère, la maladie se manifeste par des ulcérations chroniques (membres, cou, aine, fesses...). Le degré de gravité dépend de la nature de la lésion génétique de la principale molécule d'adhérence des cellules épithéliales, la laminine-5, qui est fabriquée dans la peau par les kératinocytes.



Coupe de peau observée en microscopie optique. La partie claire est une «bulle» générée par l'absence de laminine-5. Elle peut s'étendre et laisser la chair à vif.

Des essais de thérapie génique en cours

Dans l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle, l'adhérence de l'épiderme au derme est due essentiellement à l'existence de structures d'ancrage dont la formation est conditionnée par l'assemblage des trois chaînes ($\alpha 3$, $\beta 3$ et $\gamma 2$) qui composent la laminine-5 et sans lesquelles la molécule ne peut être produite. Les chercheurs ont identifié les mutations dans les gènes correspondant à ces chaînes chez les patients atteints de la maladie. Les problèmes posés par le rôle de la laminine-5 dans cette pathologie, ainsi que l'absence de traitement (les autogreffes de kératinocytes ne représentant qu'une solution palliative), ont justifié la mise



David Carr

Le Dr Christian Baudoin (à droite), sous la direction du Dr Guerrino Meneguzzi (à gauche), cherche à spécifier les fonctions biologiques des différentes formes de la molécule impliquée dans l'adhérence et la migration cellulaires, ainsi que dans l'invasion tumorale.

au point d'une thérapie génique pouvant s'appliquer aux formes non létales. Ainsi, le Dr Stéphane Chavanas, sous la direction du Dr Guerrino Meneguzzi, a montré que l'introduction d'un ADN complet dans un kératinocyte malade permettait de reformer la chaîne manquante chez les patients présentant des mutations, donc d'activer l'expression de la laminine-5 et ainsi de rétablir la fonction d'adhésion. L'équipe, soutenue par la Fondation pour la Recherche Médicale, met en place des essais cliniques de thérapie génique associant d'autres partenaires, dont un réseau européen de cliniques, afin de reconstituer une peau normale qui sera greffée chez les malades.

Parallèlement à cette approche, toujours sous la direction du Dr Guerrino Meneguzzi et également soutenu par la Fondation, le Dr Christian Baudoin cherche à spécifier les fonctions biologiques des différentes formes de la laminine-5 impliquées dans l'adhérence et la migration cellulaires, ainsi que dans l'invasion tumorale.

L'étude fonctionnelle de la molécule chez la souris

Pour cela, il a étudié deux des chaînes de la molécule : $\alpha 3$, qui porte les sites d'interaction avec les kératinocytes et qui régule l'adhérence des cellules; $\gamma 2$, impliquée dans les processus extrêmement importants de migration cellulaire et de

cancérisation, sous deux formes (précurseur et maturée) sécrétées par les kératinocytes. Cette approche visait donc à déterminer le rôle de la maturation dans le processus de migration et de cicatrisation cellulaires.

Christian Baudoin a montré *in vitro* que la forme précurseur est active et que la maturation de la protéine génère de nouvelles fonctions. Il cherche aujourd'hui à transposer ces résultats chez la souris par des techniques très sophistiquées de génie génétique.

Ainsi, dès la fin de l'année, des souris naîtront, qui permettront de vérifier les données obtenues *in vitro* et à partir desquelles on pourra comprendre le rôle de la laminine-5 dans les cancers invasifs.

Pour le professeur Claude Dreux, si le XX^e siècle a été celui de la médecine curative, le XXI^e siècle devra être celui de la médecine préventive. Dans ce domaine, la France affiche un réel retard, notamment par rapport aux pays anglo-saxons et à ceux de l'Europe du Nord. Pour le rattraper, il faudra une incitation forte des pouvoirs publics et une adhésion de la population.

Marie Bertrand



La prévention : priorité du XXI^e siècle

Entretien avec **CLAUDE DREUX**, PRÉSIDENT DU COMITÉ D'ÉDUCATION SANITAIRE
ET SOCIALE DE LA PHARMACIE FRANÇAISE

Avant de parler de la prévention, il n'est sans doute pas inutile de rappeler ce que recouvre cette notion. On distingue, en effet, la prévention primaire et la prévention secondaire. La prévention primaire désigne toutes les actions qui visent à empêcher l'apparition de la maladie. La vaccination en est l'exemple le plus évident, mais l'hygiène de vie, la lutte contre la sédentarité ou encore certaines actions en matière de nutrition en font également partie. La prévention secondaire, quant à elle, est destinée à empêcher l'aggravation d'une maladie, alors que les premiers symptômes sont déjà apparus. Ces deux types de prévention reposent sur le dépistage, un dépistage qui, avec le développement de la biologie prédictive, devient de plus en plus précoce. Comment pratiquer à bon escient ce dépistage ?

Il s'agit bien sûr de dépister des maladies traitables et d'éviter de se lancer à corps perdu dans des actions systématiques. Le dépistage de masse se fera sans doute de moins en moins (sauf dans des cas très particuliers, comme celui du diabète, où le test est simple et sans risque), tandis que se développeront des campagnes ciblées, touchant certaines catégories de populations selon des critères d'âge, de sexe, de prédisposition génétique.

Utilité et fiabilité : les deux critères d'un bon dépistage précoce

Pour éclairer les pouvoirs publics et les responsables sur ce que serait un bon dépistage précoce, la commission de biologie de l'Académie de médecine a proposé trois critères. Premier critère : le dépistage doit démontrer son utilité. Il faut

que la prévalence* et la gravité de la maladie soient suffisantes dans la population concernée pour justifier une campagne de dépistage. Les cancers les plus fréquents, par exemple les cancers féminins du col de l'utérus ou du sein, et l'ostéoporose répondent parfaitement à ce critère. Mais il faut également que l'efficacité du dépistage soit supérieure à celle d'une approche curative. Deuxième critère : la sécurité. Il est primordial, en effet, que les méthodes de dépistage présentent non seulement la plus grande innocuité mais également la plus grande fiabilité possible.

Enfin, troisième critère, la taille de la population dépistée doit être suffisante pour que l'on puisse procéder à une évaluation du dépistage, en mesurant l'adhésion du public à la campagne. Ainsi, à Dijon, la campagne de dépistage

gisme, la France ne consacre que 130 millions de francs à cette lutte alors que les taxes sur le tabac rapportent à l'Etat 64 milliards de francs. Dans le domaine de l'alcoolisme, très peu d'actions sont entreprises; dans l'ostéoporose post-ménopausique, rien n'est fait. Il est vrai que beaucoup d'acteurs de la santé, médecins scolaires, médecins du travail mais aussi médecins de ville ou pharmaciens sont mal formés à la prévention, même s'ils se disent souvent ouverts à ce type d'action. Enfin, certaines occasions de dépistage, comme le service militaire, vont disparaître. La Journée d'appel de préparation à la Défense (JAPD) offrirait une excellente occasion, en touchant une population mixte, de procéder

Aux Français de faire pression pour que la prévention soit aussi bien traitée que l'approche curative de la maladie.

du cancer colorectal a permis de tester 45 000 personnes âgées de 50 ans à 69 ans, soit 53% de la population concernée et a entraîné une baisse de la mortalité de 14%. Ces chiffres sont à comparer aux résultats d'une campagne analogue menée au Danemark : 67% de la population a subi le test et la mortalité a baissé de 18%.

Le rôle essentiel du ministère de la Santé dans la mise en place du dépistage

Face à ces orientations de principe, quelle est la réalité de la prévention en France? Depuis plusieurs années déjà, les pouvoirs publics ont mis l'accent sur le renforcement des actions et des moyens de prévention et d'éducation. Bernard Kouchner, ministre délégué à la Santé, a réaffirmé cette orientation en insistant sur l'importance de la lutte contre les pathologies chroniques et sur l'accélération des campagnes de prévention. Ainsi, le dépistage du cancer du sein, déjà en place dans 32 départements, devrait être étendu à l'ensemble des départements cette année. Mais, pour le cancer colorectal, seuls quatre départements sont en mesure de proposer un dépistage aujourd'hui et, en 2001, quatre nouveaux départements seulement devraient s'ajouter à cette liste. Dans certains domaines, les efforts sont encore très insuffisants. Ainsi, alors que l'OMS recommande de consacrer 1% des revenus liés aux taxes sur le tabac à la lutte contre le taba-

à quelques dépistages de base; malheureusement, cela n'est actuellement pas envisagé.

Le dépistage des grandes maladies traitables dans notre pays ne progressera donc réellement que s'il existe une incitation forte du ministère de la Santé à développer ces campagnes avec l'aide des instances régionales. Plus largement, les Français, au travers des associations de consommateurs ou de malades, ont également un rôle essentiel à jouer. A eux de faire pression pour que la prévention soit désormais aussi bien traitée dans notre pays que l'approche curative de la maladie. Un groupe de travail de l'Académie de médecine prépare pour la fin 2001, à la demande du président de la République, un rapport sur le thème «Comment développer les actions de prévention dans notre système de santé?». Souhaitons que des mesures concrètes en découlent!

* Prévalence : rapport du nombre de cas d'une maladie à l'effectif d'une population donnée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens.



David Carr

Ancien doyen de la faculté de pharmacie de Paris, chef de service honoraire de biochimie et neurobiologie de l'hôpital Saint-Louis, à Paris, le Pr **Claude Dreux** préside le Comité de l'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française, dont la vocation est de former les pharmaciens dans le domaine de la prévention et de l'éducation à la santé. Egalement membre de l'Académie de médecine, **Claude Dreux** participe au groupe de travail, dirigé par les professeurs **Marcel Legrain** et **Maurice Tubiana**, qui vient de se voir confier par le président de la République une étude approfondie sur la prévention en France.



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...

Interview

«Personne n'est laissé au bord du chemin»

A 56 ans, Eric Palluat de Besset vient de prendre les rênes de la Fondation pour la Recherche Médicale, au titre de directeur général, après avoir fait carrière dans le secteur bancaire... Entretien avec un homme qui est passionné par la vie et dit avoir, outre sa campagne natale, deux passions : «organiser» et «rencontrer».

Vous assumez aujourd'hui la direction de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). Or, vous n'êtes ni un homme de sciences, ni un associatif... Comment expliquez-vous cela ?

Eric Palluat de Besset :

Effectivement, après l'Ecole supérieure de commerce, j'ai fait pratiquement toute ma carrière dans la banque, essentiellement dans des activités à caractère international... On est loin de l'engagement humanitaire, n'est-ce pas ! Pourtant, après trente ans passés dans la finance, j'ai eu envie de m'investir dans le secteur associatif et cela s'inscrivait naturellement dans mon parcours personnel.

De quelle manière votre engagement s'inscrivait-il dans votre parcours personnel ?

E. P. B. : D'abord, parce que ma famille m'a inculqué, tout petit, le sens du partage. Mes parents s'impliquaient volontiers dans leur communauté, et l'idée que l'on doit «servir» nous était très naturelle. Ensuite, parce que, dans ma vie professionnelle, j'ai toujours recherché des fonctions où la relation humaine était primordiale. Enfin, la vie m'a «accroché» : alors que ma fille n'avait que 13 ans, mon épouse, atteinte d'un cancer, est décédée. La maladie, le deuil d'un être cher – qui étaient des notions un peu lointaines et abstraites – ont fait irruption dans ma vie. Consacrer

mon temps, mon énergie et mon expérience à la lutte contre la maladie m'a alors paru évident.

Comment avez-vous abordé le monde associatif ?

E. P. B. : J'étais désireux de m'investir dans une structure qui travaille au confluent de la science et des malades... J'ai d'abord occupé un poste de direction à la Ligue française contre la sclérose en plaques ; dix-huit mois plus tard, j'ai rejoint la FRM. Aujourd'hui, le monde associatif me paraît beaucoup plus compétent qu'autrefois. On y rencontre des gens de qualité, des organisations bien structurées, des méthodes sérieuses et éprouvées. Au fond, l'efficacité

du monde de l'entreprise y a trouvé sa place, dans ses meilleurs aspects : on se fixe des objectifs, on planifie, on mesure les résultats..., mais au service d'un projet qui, lui, n'a plus rien de commercial.

Et pourquoi avoir choisi la Fondation pour la Recherche Médicale ?

E. P. B. : Trois aspects m'ont paru très positifs. La FRM a atteint la taille indispensable pour avoir un

impact réel sur la recherche : nous avons déjà soutenu plus d'un chercheur sur trois en France, et nous leur donnons les moyens d'aller plus vite, de travailler dans de meilleures conditions, de fiabiliser leurs résultats... C'est dire que notre intervention dans le paysage de la recherche française est devenue significative.

Deuxième point déterminant : le fait que la FRM soit une fondation

généraliste, capable d'aider toutes les causes et tous les projets, sans exclusive. Personne n'est laissé au bord du chemin, toute maladie, aussi rare soit-elle, est digne d'intérêt, car nous n'avons aucun souci de rentabilité.

Enfin, faire le pari de la recherche, c'est toujours faire un pari gagnant, même si les bénéfices ne se révèlent qu'à terme.

Explorer, poser des hypothèses, comprendre..., bref, faire avancer notre compréhension du vivant ne peut être que constructif.

Quels sont vos projets pour la Fondation pour la Recherche Médicale ?

E. P. B. : Le fonctionnement de la FRM, ses règles déontologiques très strictes, ses principes et ses méthodes ont fait leurs preuves, et ni les donateurs, ni le Conseil scientifique, ni le Président ne souhaitent

en changer. Pas de changement de cap, donc, mais une ambition réaffirmée de faire mieux connaître notre Fondation pour qu'elle dispose de moyens plus importants. Je souhaite que la Fondation

«Je souhaite que la FRM soit le véritable porte-voix de la recherche auprès du public.»

pour la Recherche Médicale soit le véritable «porte-voix» de la recherche auprès du public : faire savoir que les perspectives sont bonnes et, surtout, faire comprendre que chacun est concerné, pour soi, pour ses enfants, pour ses amis... Car aider la recherche dès aujourd'hui, c'est contribuer largement à améliorer la condition humaine pour longtemps, c'est un geste important de solidarité.

Entretien avec **Eric Palluat de Besset**, directeur général de la Fondation pour la Recherche Médicale.



A la découverte du comité Limousin

Présidé depuis 1993 par Dominique Désert, le comité Limousin suit de près ses donateurs et organise régulièrement des actions «médiatiques» sur le plan local (clubs de la presse, manifestations sportives, récolte de dons). Portrait du directeur des ressources humaines d'une banque de Limoges, qui préside aux destinées de ce comité particulièrement actif.



DF
Dominique Désert, président du comité Limousin de la Fondation pour la Recherche Médicale : «Un engagement naturel puisque chacun d'entre nous est concerné par les maladies graves.»

C'est pour répondre à la sollicitation d'un ami, le professeur de neurologie Jean-Michel Vallat, que Dominique Désert, lui-même directeur des ressources humaines de la banque Tarneaud, à Limoges, a pris la tête du comité Limousin de la Fondation pour la Recherche Médicale. «*Mon engagement s'est fait très naturellement. Je pense que chacun d'entre nous est, de près ou de loin, concerné par les maladies graves, et que l'on doit tout faire pour encourager la recherche*», confie-t-il. Pour redynamiser un comité un peu

ensommeillé et rassembler les énergies de ses bénévoles, Dominique Désert a lancé dès son arrivée différentes manifestations, dont un grand dîner-concert dans les salons de la préfecture de Limoges. «*Grâce à nos partenariats, ce dîner nous a permis de dégager un bénéfice intéressant pour la Fondation*», précise-t-il.

Opérations médiatiques pour cultiver la notoriété du comité

Depuis, le comité continue à cultiver sa notoriété locale à travers différents types d'actions :

clubs de la presse, manifestations sportives, etc. Parallèlement à ces opérations, le comité mène une campagne annuelle de récolte de dons à l'aide d'un fichier d'environ 1 000 donateurs réguliers. Mais une part importante des fonds collectés provient de legs faits par des personnes privées. «*Nous avons organisé, il y a deux ans, une réunion de notaires pour nous faire connaître et les informer de la possibilité de dons à la FRM. Ils peuvent en effet jouer un rôle important d'information auprès des particuliers*», explique Dominique Désert. Les fonds ainsi récoltés permettent d'attribuer des bourses remises à des étudiants-chercheurs.

L'action majeure du comité Limousin pour 2001

Pour 2001, l'action majeure du comité sera la tenue d'une conférence par le professeur Dormont, spécialiste des maladies à prions. Prévue le 24 octobre, elle sera précédée d'un club de la presse pour en assurer la médiatisation.

Donateurs et membres du corps médical y seront invités. «*Ce type de manifestation n'est pas en soi source de dons mais participe à notre notoriété par une information scientifique de qualité*», précise Dominique Désert, avant de poursuivre : «*Nous aimerions faire davantage, mais la disponibilité des bénévoles du comité Limousin a malheureusement ses limites, tout comme la mienne, compte tenu de mes responsabilités professionnelles.*»

Toutes les bonnes volontés sont donc les bienvenues au sein du comité Limousin.

Deux nouveaux comités régionaux

Après plusieurs années d'interruption, la présence de la Fondation est à nouveau effective dans deux régions particulièrement importantes pour la recherche médicale française : Rhône-Alpes et Midi-Pyrénées. Cette renaissance a été rendue possible grâce aux efforts de 2 chercheurs qui ont pu rassembler autour d'eux des équipes de personnalités locales issues des milieux scientifiques et de la société civile. La Fondation souhaite la bienvenue aux nouveaux comités, sous les présidences respectives des professeurs André Revol à Lyon et Georges Larrouy à Toulouse, et les remercie très vivement de leur

générosité. Nul doute que chacun dans sa région portera haut la notoriété de la Fondation, stimulera l'arrivée de nouveaux donateurs et pourra ainsi contribuer à aider la recherche médicale locale.

Si vous souhaitez participer aux actions de l'un ou l'autre de ces comités, vous pouvez contacter leurs présidents aux adresses suivantes :

- **Professeur André Revol**,
1, place Louis-Cazette, 69001 Lyon;
- **Professeur Georges Larrouy**,
faculté de médecine de Toulouse-Purpan, laboratoire de parasitologie médicale, 37, allée Jules-Guesde, 31073 Toulouse Cedex.



La société Sicame, fidèle depuis six ans

La Fondation pour la Recherche Médicale peut s'honorer de compter la société Sicame (Société industrielle de construction d'appareils et de matériel électriques) au nombre de ses partenaires. Cette société, qui recouvre un petit groupe d'entreprises (1 200 personnes), «*au service des hommes dans le monde*», est engagée dans des travaux d'électrification des pays du tiers-monde, et son président, avec l'adhésion de son personnel et de ses clients (notamment EDF), a toujours manifesté en parallèle sa confiance pour l'action de la Fondation pour la Recherche Médicale. La motivation personnelle de cet engagement, moteur de ce partenariat exemplaire, méritait d'être soulignée dans cette revue. Il traduit un réel besoin et une volonté de contribuer aux avancées de la recherche pour tous les hommes. Indépendamment des retombées positives des travaux des chercheurs pour les malades, la participation de la société Sicame est un encouragement pour toute la communauté scientifique.

Marseille, «cité de la réussite»



DR

La Fondation pour la Recherche Médicale est heureuse d'associer son nom pour la deuxième fois à la Cité de la réussite. Ce rassemblement d'une sélection de grands noms de la pensée française pour échanger sur le thème de «l'imagination» aura lieu pendant deux jours, les 17 et 18 novembre prochains, à Marseille. La Fondation sera plus particulièrement présente dans deux débats, l'un sur le thème du changement qu'entraînera la recherche sur le cours des maladies mentales, avec la participation de Pierre Joly, président de la FRM, l'autre sur les progrès de la science et les questions d'éthique, avec les professeurs Jean-François Mattei et Arnold Munnich. Vous avez d'ores et déjà la possibilité d'obtenir davantage de précisions sur le programme ainsi qu'une invitation gratuite dans la limite des places disponibles, en contactant la Fondation au 01 44 39 75 76.

Rencontre

L'union fructueuse de la biologie et de la physico-chimie

Entretien avec le professeur **Bernard Roques**, directeur du laboratoire de pharmacochimie moléculaire et structurale de Paris (Inserm U.266, CNRS UMR 8600)



David Carr

La contribution de Bernard Roques à la recherche thérapeutique pluridisciplinaire est exceptionnelle. La Fondation pour la Recherche Médicale se devait de la récompenser et c'est chose faite aujourd'hui, puisqu'elle vient de lui attribuer son Grand Prix. Entretien avec un chercheur hors du commun.

Vous êtes un chercheur pluridisciplinaire. Quel a été votre parcours ?

Professeur Bernard Roques : La découverte de la structure en double hélice de l'ADN par Watson et Crick en 1954 m'a conduit à m'intéresser à la physico-chimie. J'ai reçu à l'Institut de pharmacologie de Paris, aujourd'hui disparu, un enseignement très complet qui m'a permis d'appréhender différents champs scientifiques. C'est pour cette raison que je me suis ensuite attaché à monter un laboratoire multidisciplinaire. Les domaines de la recherche thérapeutique couverts par mon équipe vont de la biologie structurale à la pharmacologie, en passant par la chimie et la biologie moléculaire et cellulaire. Cette diversité fait notre force.

Votre laboratoire figure parmi les plus novateurs dans le domaine de la recherche thérapeutique sur les opiacés.

B. R. : Nous cherchons des analgésiques qui combleraient le vide thérapeutique qui existe entre les antalgiques comme l'aspirine et les analgésiques opiacés vrais, c'est-à-dire la morphine et ses dérivés. En effet, les analgésiques ne sont pas assez puissants et la morphine présente de nombreux inconvénients. L'idée est de tirer un meilleur profit de nos morphines endogènes, les endorphines, tout simplement en empêchant qu'elles soient dégradées par deux enzymes. Pour cela, nous avons développé le concept d'inhibiteurs mixtes, molécules capables de bloquer les deux enzymes ; les résultats obtenus dans les modèles animaux sont d'ores et déjà très prometteurs.

Vous travaillez également sur les problèmes cardio-vasculaires...

B. R. : Par une approche thérapeutique similaire. Notre corps sécrète des substances qui interagissent avec des récepteurs et influent sur la constriction ou la dilatation des vaisseaux sanguins et donc règlent la pression artérielle. On peut modifier la concentration sanguine de ces substances en agissant sur des enzymes qui les génèrent ou les détruisent. C'est le cas de l'un des premiers médicaments très puissants utilisé encore actuellement dans le traitement de l'hypertension artérielle chez l'homme, le célèbre inhibiteur de l'enzyme de conversion. Comme dans le cas des opiacés, nous cherchons à influencer sur la concentration circulante de l'ensemble de ces substances

grâce aux inhibiteurs mixtes ou triples que nous avons développés. C'est un moyen habile pour contrer ce problème majeur de santé publique qu'est l'insuffisance cardiaque.

Quels sont vos autres domaines de recherche ?

B. R. : Nous avons établi la structure de deux protéines majeures du virus du sida VIH-1 et relié celle-ci à leurs fonctions. Elles constituent des cibles intéressantes. L'une d'elle, nommée VPR, participe à la réactivation du rétrovirus et pourrait jouer un rôle important dans sa toxicité cérébrale déclenchant l'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire programmée. Enfin, notre laboratoire est leader dans l'étude des enzymes, citées plus haut, qui sont des métallopeptidases, et l'une d'entre elles, l'aminopeptidase N, est surproduite au cours de l'angiogenèse – la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Nous étudions l'implication de cette enzyme dans la néovascularisation tumorale. A terme, on peut espérer mettre au point une molécule bloquant ou gênant la formation des vaisseaux sanguins qui sont nécessaires à l'irrigation et, donc, à l'extension d'une tumeur...

Vous avez reçu le Grand Prix de la FRM...

B. R. : Je connais la FRM depuis longtemps. J'étais jeune chercheur quand j'ai été élu à son conseil scientifique, il y a de cela vingt-cinq ans. Cela a été très bénéfique pour moi, car j'y ai rencontré de nombreux collègues, qui sont devenus des amis avec lesquels nous collaborons. La Fondation joue toujours un rôle important dans notre laboratoire car elle finance certains de nos chercheurs et j'ai une grande estime pour elle car j'apprécie la rigueur dont elle fait preuve. L'une des raisons pour lesquelles j'ai reçu le Grand Prix, c'est que nous nous sommes intéressés très tôt à la frontière entre la physico-chimie et la biologie, domaine devenu extrêmement porteur aujourd'hui. Nous avons aussi eu la chance de mettre sur le marché deux médicaments : le Tiorphan®, un anti-diarrhéique, et le Stagid®, un antidiabétique retard. Ce qui a compté aussi, c'est le travail que j'ai été amené à faire à la demande de Bernard Kouchner : une étude critique de la neurotoxicité et de la dangerosité des drogues (1). La Suisse et la Belgique se sont basées sur ce rapport pour faire évoluer leur législation.

(1) La Dangerosité des drogues, Ed. Odile Jacob, 1999.



Modèle du récepteur CCK2 (en vert) qui lie la molécule cholécystokinine (en bleu) dans le cerveau.

Une vie pour la recherche

1963 Après des études de pharmacie,

Bernard Roques est diplômé de l'Institut de pharmacologie de Paris.

1968 Il soutient sa thèse de doctorat de sciences

en physico-chimie à l'École polytechnique et y effectue dix années d'enseignement et de recherche.

Il est alors un précurseur, s'intéressant déjà à l'interface entre la physico-chimie et la biologie.

1976 Il est nommé professeur de la faculté de pharmacie de Paris.

1980 Il devient directeur de l'unité de recherche 266 de l'Inserm et de l'UMR 8600 du CNRS.

1994 Bernard Roques est nommé membre de l'Académie des sciences.

Colloque

Le théâtre et la danse au service de la recherche

Dans le cadre de la 4^e édition de la Journée nationale de l'audition, le 16 mai dernier, les associations sensibilisaient le public aux problèmes des surdités, maladies aux lourdes conséquences, trop souvent minimisées.



DR

Ce spectacle a réuni 140 personnes qui ont pu partager avec les acteurs rires et émotions.

A l'initiative de l'association Oreille et Vie, un spectacle de café-théâtre était organisé à Lorient grâce à l'enthousiasme et à l'énergie de trois étudiantes en BTS communication des entreprises du lycée Notre-Dame-de-la-Paix, et au concours du Centre de créativité dramatique de Lorient. Durant plus d'une heure et demie, 140 personnes ont pu profiter de ce spectacle et partager avec les acteurs rires et émotions.

Le samedi 19 mai, c'est au grand théâtre d'Aix-en-Provence que la section locale de l'Association pour la réadaptation et la défense des devenus sourds (ARDDS-Aix), présidée par Jacques Schlosser, réunissait 200 personnes pour assister au spectacle intitulé *Danse pour entendre*. Comportant trois chorégraphies de Sylvain Groud, danseur au ballet Prejlocaj, à Aix-en-Provence, exécutées par lui-même et quatre danseuses bénévoles, cette soirée venait clore une semaine d'actions qui ont touché un large public à Aix-en-Provence et Marseille. Parmi elles, on peut citer la tenue de plusieurs stands d'information et l'animation d'une conférence-débat qui a eu lieu autour de la recherche sur les surdités.

Ces deux spectacles étaient accessibles aux sourds et aux malentendants grâce à un surtitrage lumineux et à une technique d'écoute par induction électromagnétique, très mal connue et «encore trop souvent négligée par les audioprothésistes», dit Jeanne Guigo, présidente d'Oreille et Vie. Le succès de ces soirées réside dans les vives émotions qui passent entre les acteurs et le public. Celui-ci apprécie d'autant plus qu'il a rarement l'occasion de participer à de telles représentations. Et la générosité ne s'arrête pas là, puisque ces deux associations ont souhaité que les bénéfices de leurs soirées aillent à la recherche sur les surdités. Les fonds ainsi recueillis pour la Fondation pour la Recherche Médicale aideront

à financer des travaux de recherche, principalement sur les surdités acquises. Un grand merci à ces deux associations qui, n'en doutons pas, feront école.

Retrouvez sur Internet un dossier sur l'audition et les surdités :

<http://www.audition-infos.org>

et l'ARDDS-Aix :

<http://perso.wanadoo.fr/schlosser-aix>



J.-C. Cardane

«Danse pour entendre», avec des chorégraphies signées de Sylvain Groud.

Une femme engagée

Marianne H. 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...



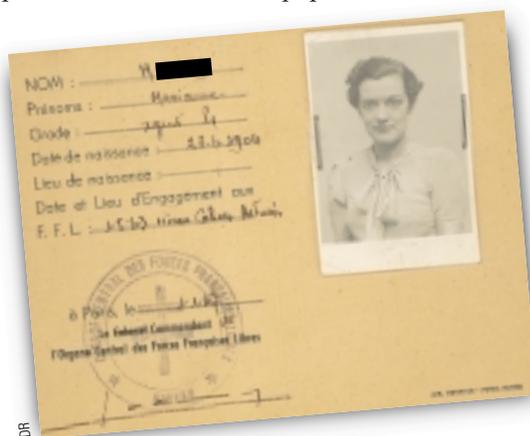
Marianne, sur les genoux de sa mère, entourée de ses sœurs Odette, Simone et Yvonne.

Lorsque Marianne H. écrit son testament en faveur de la Fondation pour la Recherche Médicale, elle a 92 ans. Beaucoup d'épreuves ont jalonné sa longue vie : la Grande Guerre pendant son adolescence, puis, en 1940, son engagement dans la Résistance avec les Forces françaises libres. Son courage lui vaudra d'être médaillée de la Résistance à Paris. Son chagrin est immense quand Simone, l'une de ses sœurs, résistante comme elle, sera arrêtée et mourra en déportation. La vie continue malgré tout, resserrée autour de la famille, à laquelle elle est très attachée. En 1956, sa sœur Yvonne meurt

d'un cancer généralisé, puis son autre sœur, de la même maladie.

Quand on naît en 1904, comme Marianne, on a pu être le témoin des plus grandes avancées technologiques de notre temps, des premiers avions aux premiers pas de l'homme sur la Lune. Mais on réalise aussi que beaucoup reste à découvrir pour que la maladie ne nous sépare plus prématurément des êtres chers.

Alors qu'elle évoque ces tristes pensées avec l'une de ses grandes amies de longue date, ancienne résistante comme elle, celle-ci lui explique qu'elle soutient, par ses dons, la recherche médicale. Elle lui confie que, n'ayant pas d'héritier, elle lègue tous ses biens à la Fondation pour la Recherche Médicale, qu'elle connaît bien puisqu'elle est donatrice. Marianne sait que son amie n'a pu accorder sa confiance qu'à une fondation sérieuse et honnête. Sa décision est prise; elle non plus n'a pas d'enfants, elle suivra son exemple et léguera tous ses biens à la Fondation pour la Recherche Médicale. Une partie en usufruit est réservée à ses neveux, grâce à qui nous pouvons aujourd'hui écrire ces quelques lignes en mémoire de Marianne, décédée en août 2000. En hommage à son engagement pour la France libre, les produits de son legs seront dédiés au programme d'aide au retour des jeunes chercheurs et à l'implantation de nouvelles équipes.



Résistante pendant la Seconde Guerre mondiale, Marianne H. possédait la carte de membre des Forces françaises libres.



Luc Benevise

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.

Mon mari est décédé récemment d'une septicémie : pouvez-vous m'expliquer l'origine de cette maladie ?

J. G. (Vosges)

La septicémie est une infection généralisée du sang. Lorsqu'un microbe pénètre dans l'organisme, il est pris en charge par tout un système immunitaire aboutissant à sa destruction.

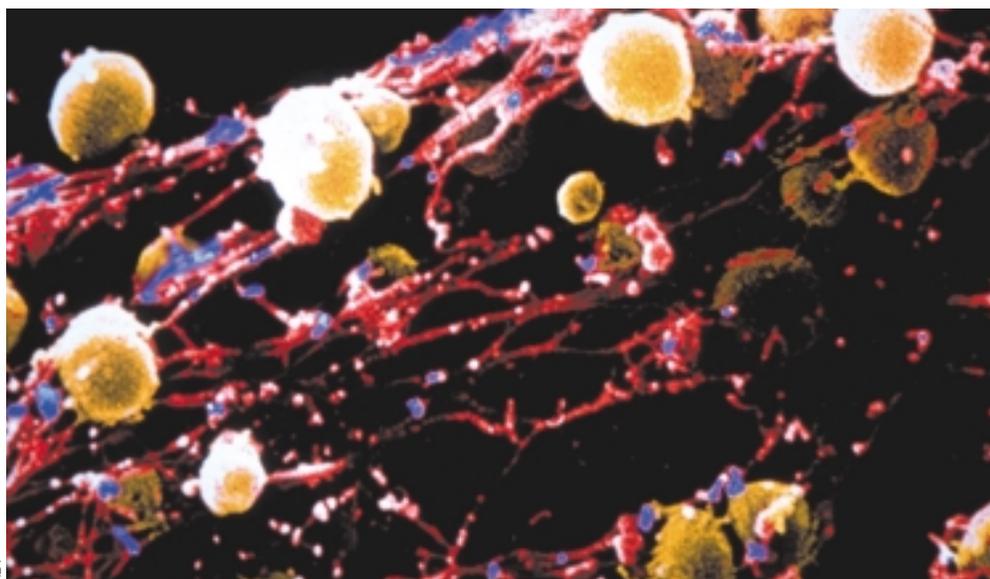
Dans le cas des septicémies, pour des raisons diverses, l'organisme est incapable de se défendre ou le fait mal et, progressivement, l'agent infectieux, à partir d'une «porte d'entrée», est véhiculé par le sang puis gagne différents organes et l'ensemble de l'organisme. Lorsque la bactérie est particulièrement «virulente» et qu'elle sécrète des toxines capables

de dérégler la tension artérielle, de provoquer des anomalies hépatiques responsables de problèmes hémorragiques ou encore d'empêcher les poumons d'assurer leur fonction de respiration habituelle, on peut aboutir à une défaillance généralisée de l'organisme qui peut conduire au décès. La septicémie est souvent favorisée par un terrain immunodéprimé, c'est-à-dire qu'elle survient chez les gens dont les défenses immunitaires sont diminuées pour des raisons tenant à des maladies intercurrentes (par exemple, un diabète) ou

encore à une fragilité liée à l'âge ou à des problèmes nutritionnels, etc.

Cependant, les septicémies peuvent survenir chez des sujets en parfait état général sans fragilité particulière.

Les portes d'entrée des septicémies sont nombreuses. Cela signifie que le microbe pénètre dans l'organisme par des voies très variables : il peut s'agir d'une septicémie à point de départ cutané (souvent des septicémies à staphylocoque ou à streptocoque) qui se développe à partir d'une plaie ou de septicémies à point de départ urinaire, secondaires à une infection urinaire qui prend des proportions catastrophiques. Il peut aussi s'agir de septicémies à point de départ pulmonaire ou encore abdominal, parfois dans les suites d'un abcès abdominal, etc. Le traitement des septicémies fait bien sûr appel non seulement au traitement antibiotique mais également, en particulier lorsque l'état général des patients est altéré, à la réanimation visant à essayer de traiter toutes les conséquences de ces septicémies afin de combattre les défaillances touchant les différents organes.



REA

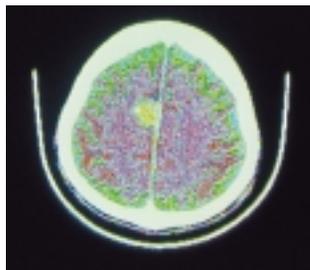
Le staphylocoque doré, en microcolonies, peut provoquer une septicémie grave, surtout chez des personnes dont les défenses immunitaires sont défaillantes.

Pouvez-vous m'expliquer ce qu'est le méningiome frontal ?

S. L. (Pyrénées-Atlantiques)

Le méningiome est une tumeur nerveuse développée à partir des méninges. Il s'agit d'une tumeur bénigne qui se développe très progressivement et de façon très lente, pendant de nombreuses années, à partir des enveloppes du cerveau, les méninges. Le méningiome peut être localisé à différents endroits. Quand il s'agit d'un méningiome frontal, cela signifie simplement qu'il est localisé à proximité du lobe frontal, qui est une région particulière du cerveau. Le méningiome peut se révéler de façon très variable. Dans certains cas, les patients se plaignent de maux de tête. Dans d'autres cas, ces méningiomes sont révélés par une crise d'épilepsie, dans d'autres cas, encore, il s'agit d'une découverte fortuite à l'occasion d'une radiographie ou d'un scanner du crâne effectués pour une autre raison.

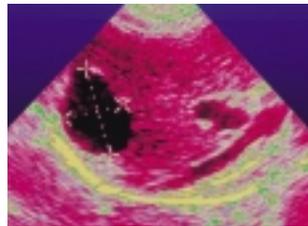
La décision d'opérer ou non un méningiome dépend de sa taille, de sa localisation et de ses conséquences sur le fonctionnement cérébral. S'ils n'entraînent pas de conséquences, on ne fait que surveiller les méningiomes. Dans d'autres cas, ils entraînent, au niveau du cerveau, des compressions ou des altérations de certaines fonctions cérébrales essentielles, il faut alors les opérer. Lorsque le méningiome récidive ou lorsqu'il est situé dans une localisation le rendant difficile à extirper, une radiothérapie peut être proposée.



Le méningiome vu au scanner.

J'ai trois enfants victimes de polykystose rénale et de polykystose du foie. Pouvez-vous me donner quelques renseignements ?

R. B. (Haut-Rhin)



Kiste rénal observé en échographie.

La polykystose rénale est une maladie génétique marquée par l'apparition de kystes qui envahissent et détruisent les reins et dont le volume devient considérable. Cette maladie se manifeste généralement par l'apparition de saignements urinaires (hématurie), de douleurs lombaires (chroniques ou aiguës) liées à la présence d'un caillot ou d'un calcul dans les voies urinaires ou d'un saignement dans un kyste et d'une hypertension. L'échographie permet

de visualiser la présence des kystes au niveau du rein. Lorsqu'ils sont trop nombreux, empêchant le fonctionnement du rein, se développe une insuffisance rénale. A ces kystes rénaux peuvent s'associer d'autres kystes, en particulier au niveau du foie, chez plus de la moitié des patients. Le plus souvent, ils ne sont responsables d'aucun symptôme, et le foie fonctionne tout à fait normalement. Plus rarement, on peut observer des kystes dans la rate, le pancréas ou les ovaires ainsi que, chez quelques patients, la présence d'anévrismes artériels (petites malformations artérielles) au niveau des vaisseaux du cerveau. Le traitement de la polykystose rénale repose sur le traitement

...

BULLETIN D'ABONNEMENT



■ Oui, j'offre un abonnement d'un an à Recherche & Santé (4 numéros) pour 9,15 € (60 FRF) 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.

... de l'hypertension et de l'infection rénale de façon à maintenir au maximum la fonction rénale. Dans certains cas, en particulier lorsqu'il existe des hémorragies ou des infections au niveau des kystes, il peut être nécessaire d'avoir recours à un traitement chirurgical. Enfin, dans quelques rares cas, notamment dans les formes particulières ou si le début de la maladie est très précoce dans l'enfance, on peut assister à une dégradation de la fonction rénale justifiant une épuration extra-rénale (rein artificiel), voire une transplantation rénale. Le diagnostic génétique de cette maladie est maintenant possible car on connaît le gène en cause, situé sur le bras court du chromosome 16 chez 90% des patients atteints dans la forme dite PKRAD1. Le gène code une protéine appelée polycystine. Les travaux de recherche se poursuivent afin de comprendre quel est le lien entre cette anomalie génétique et le développement des kystes.

Je souffre d'hydrocéphalie à pression normale. De quoi s'agit-il? J. G. (Lot-et-Garonne)

Le liquide céphalo-rachidien (LCR) circule librement dans les différentes cavités à l'intérieur du cerveau ainsi que dans les méninges de façon équilibrée : cela signifie que la production du LCR est identique à son élimination. Lorsque sa circulation est entravée par un obstacle, une hydrocéphalie se développe, augmentant la pression, ce qui peut avoir des conséquences sévères. Ainsi, certaines tumeurs, en obstruant certains passages très étroits par lesquels doit circuler le LCR, peuvent augmenter, en amont, la pression dans les ventricules du cerveau (les ventricules latéraux), responsable d'une hydrocéphalie et d'une hypertension intracrânienne. Un traitement chirurgical urgent est alors nécessaire afin de lever l'obstacle ou de dériver le liquide céphalorachidien en mettant en place une valve de dérivation qui contourne l'obstacle, prend le liquide céphalorachidien dans le ventricule dilaté et le draine vers le système veineux ou

vers le péritoine. On parle de dérivation ventriculo-péritonéale ou ventriculo-jugulaire. A côté de ces hydrocéphalies avec augmentation de pression, il existe des hydrocéphalies à pression normale. Leur mécanisme est mal connu. Il s'agit soit d'un trouble de la résorption du liquide, soit d'une modification anatomique des structures cérébrales avoisinant les ventricules, responsable d'une augmentation de leur taille et d'un certain nombre d'altérations cognitives. Ainsi, les patients atteints d'hydrocéphalie à pression normale peuvent présenter des troubles de la mémoire, des troubles de la marche, une fatigue générale, etc. Afin de faire le diagnostic d'hydrocéphalie à pression normale, pathologie qui survient généralement chez un sujet âgé, on peut avoir recours au scanner ou à l'IRM, qui met en évidence l'augmentation de la taille des ventricules. On peut aussi mesurer la pression du liquide céphalorachidien en faisant une ponction



Liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire.

lombaire, mais, le plus souvent, le meilleur moyen de vérifier qu'il s'agit bien d'une hydrocéphalie à pression normale est de faire une ponction lombaire évacuatrice, qui fait diminuer la quantité de liquide céphalorachidien présente dans les ventricules et permet d'améliorer les symptômes en quelques jours, ce qui confirme le diagnostic. On peut ensuite être amené à renouveler de façon plus ou moins régulière ces ponctions lombaires évacuatrices. L'autre solution est de mettre en place, comme chez les patients présentant une hydrocéphalie avec augmentation de pression, une dérivation entre le système ventriculaire intracérébral et un lieu de drainage (péritoine ou veine jugulaire).

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



4 numéros par an pour 9,15 €, soit 60 FRF. 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 : 285000 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 30000 visiteurs par mois.)



Oui, dès maintenant, Les euros aident la recherche. Les euros sauvent des vies!



Luc Benvenuto

*Le passage à l'euro
ne doit pas freiner
votre générosité!*

A ne rien vous cacher, le passage à l'euro nous inquiète un peu.

Que se passerait-il, en effet, si ce changement de monnaie vous perturbait au point de vous inciter à reporter vos dons à la recherche?

Ce serait très grave pour les chercheurs, bien sûr, car leurs travaux ne peuvent être ralentis et encore moins interrompus.

Aussi, ne laissez surtout pas l'arrivée de l'euro ralentir l'aide à la recherche médicale et donc la lutte contre la maladie.

Au contraire, pour vous familiariser dès maintenant avec l'euro, pour constater combien rédiger un chèque en euros est simple, pourquoi ne pas commencer par faire un don pour la recherche médicale?

D'avance un très grand merci.

Eric Palluat de Besset
Directeur général
de la Fondation
pour la Recherche Médicale

Vous nous posez des questions...

Jusqu'à quand peut-on encore faire des dons en francs ?

Vous ne pourrez plus faire de règlements en francs (sauf en espèces) à partir du **1^{er} janvier 2002**. A partir du 18 février 2002, vos billets peuvent être échangés contre des euros auprès de votre banque ou de La Poste. Et bien sûr, vous pouvez en faire don à tout moment à la Fondation pour la Recherche Médicale en téléphonant au **Service Donateurs FRM : 01 44 39 75 76**.

Existe-t-il des cartes bancaires en euros ?

Non. Vous ne changez ni de carte ni de code. Vous pouvez dès à présent payer en euros et faire des dons en euros avec votre carte bancaire actuelle.

Je veux faire maintenant un don en euros, mais je ne suis pas certain de bien calculer.

Rien n'est plus simple : votre banque vous a remis un chéquier en euros. Existe-t-il une plus belle façon de vous familiariser avec lui que de faire un don ?

15 €	100 F (98,39 F très exactement)
20 €	130 F (131,19 F très exactement)
23 €	150 F (150,87 F très exactement)
30 €	200 F (196,79 F très exactement)
35 €	230 F (229,58 F très exactement)
46 €	300 F (301,74 F très exactement)
61 €	400 F (400,13 F très exactement)
76 €	500 F (498,53 F très exactement)

Voici des points de repères simples pour votre don.