

p. 8 **Asthme et maladies pulmonaires**

# Un souffle qui s'affaiblit

**Vos dons en action** p. 20

Une maladie rare : les dyskinesies  
ciliaires primitives p. 26

**Point de vue** p. 28

La médecine d'urgence  
Entretien avec Geneviève Barrier

**La Fondation à l'écoute** p. 30

Les Journées de la Recherche  
Médicale p. 34

**Questions-réponses** p. 37



# Le sens du don

**T**out d'abord, merci. Vous êtes plus de 7 500 lecteurs à avoir pris le temps de répondre à notre questionnaire inséré dans le numéro d'avril dernier, sur la Fondation pour la Recherche Médicale et sur sa revue *Recherche & Santé*. Vos avis nous sont précieux. De vos réponses se dégagent trois constats. D'abord, un agrément général : vous jugez *Recherche & Santé* «intéressante et bien documentée», la moitié d'entre vous lit dans sa totalité chaque numéro, conserve la revue et souvent la fait circuler dans son entourage... Ensuite, nous avons noté une demande de «simplification» du vocabulaire employé, d'explication des termes scientifiques inconnus qui émaillent nos articles. Enfin, le souhait de conserver un bon équilibre au sein de notre revue entre les «grands dossiers sur les travaux et enjeux de la recherche», d'une part, et les «conseils et informations concrètes sur les maladies», d'autre part. L'ensemble de vos remarques nous encouragent à améliorer votre revue. Dès ce numéro, par exemple, nous nous sommes attachés à mieux définir les termes scientifiques employés. Et au-delà même de *Recherche & Santé*, le bon accueil réservé à notre questionnaire nous conforte dans la volonté de poursuivre le dialogue engagé avec nos donateurs, de multiplier les occasions de vous écouter, de répondre à vos questions, de rassembler les chercheurs et le public. C'est aussi pour créer ces passerelles que nous avons organisé, fin septembre, les Journées de la Recherche Médicale, parrainées par Marlène Jobert, et mis à votre disposition le numéro Indigo\* «Allô Recherche Médicale». Pour construire, au-delà de l'indispensable aide financière, une véritable relation entre chercheurs et donateurs... Un échange qui donne tout son sens au don.

\* *Allô Recherche Médicale* : 0820 09 10 11 (coût de l'appel : 0,118 € TTC la minute) pour répondre à vos questions sur la recherche, les grandes maladies, les pistes thérapeutiques.



**Philippe O'Rorke**  
Directeur des ressources

**Directeur de la publication :**

**Pierre Joly,**

Président de la Fondation pour la Recherche Médicale

**Directeur général :**

Eric Palluat de Besset

**Comité de rédaction :**

Pr Claude Dreux

Joëlle Finidori

Agnès Lara

Marie-Françoise Lescouret

Philippe O'Rorke

Eric Palluat de Besset

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 :**

Michel Aubier

Valérie Besnard

Bruno Crestani

Jean-François Muir

Fida Nassar

Guy Tournier

Daniel Vervloet

Gérard Zalzman

**Ont participé à la rédaction :**

Louise Blottière (dossier)

Clara Delpas

Corinne Drault

David Perchirin

Chantal Guénio

Martine Lochouarn

Marielle Mayo

**Photo de couverture :**

CNRI/GJLP

**Conception, réalisation :**

**Angle** 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 92

**Allô Recherche Médicale :**

► N° Indigo : 0 820 09 10 11

0,118 € TTC/MN

**Publication :**  
01 44 39 75 65

**Prix de l'abonnement**  
pour 4 numéros : 9,15 €

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

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

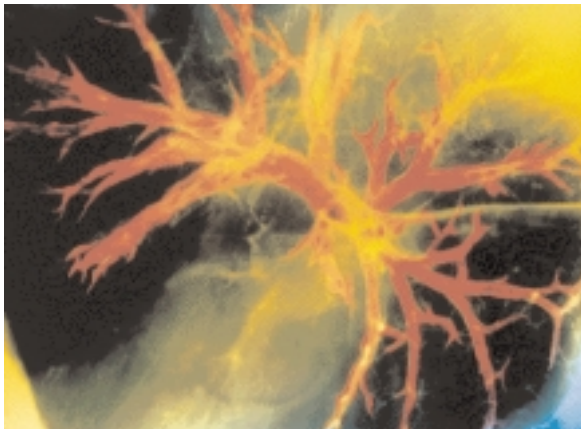


La Fondation pour la Recherche Médicale, établissement reconnu d'utilité publique par décret du 14 mai 1965, est membre fondateur du Comité de la Charte de Déontologie des associations humanitaires.



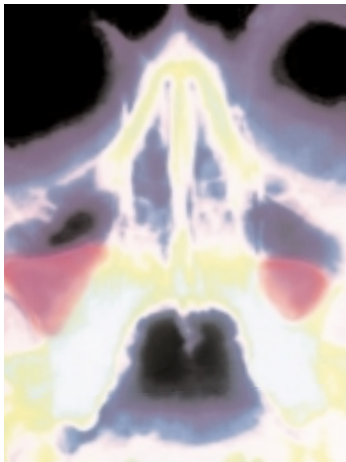
Institut Pasteur

Page 4  
Moustiques transgéniques contre paludisme.



CNIR/GJLP

Page 8 - Asthme et maladies respiratoires : progression constante.



BSIP/DR LR

Page 24  
Les mécanismes de la polyposse nasosinusienne.



DR

Page 32 - La vocation atypique de François-Xavier Alario.

## 4 ÉCHOS SCIENTIFIQUES

La lutte contre le paludisme grâce à des moustiques transgéniques, des anticorps contre le diabète de type 1, l'assimilation du fer bientôt sous contrôle...  
Tour d'horizon des progrès de la recherche médicale.

## 8 DOSSIER

### Asthme et maladies pulmonaires

Respiration et lutte contre les particules indésirables : voilà les deux missions essentielles des poumons. Mais certaines pathologies altèrent ces fonctions vitales. Des maladies qui, en France, sont en constante progression.

#### 10 Des pathologies qui gagnent du terrain

Dossier réalisé avec le **Pr Michel Aubier**, chef du service de pneumologie de l'hôpital Bichat, à Paris.

#### 15 Asthme : un traitement de fond indispensable

L'avis du **Pr Guy Tournier**, ancien chef du service de pneumologie pédiatrique de l'hôpital Trousseau, à Paris.

#### 16 Cancers bronchiques : nouvelles recherches, nouveaux espoirs

Avec le concours du **Pr Gérard Zalcman**, responsable de l'oncologie thoracique au CHU de Caen, du **Dr Valérie Besnard** et du **Dr Fida Nassar**.

#### 18 Vivre avec l'asthme au quotidien

## 20 VOS DONNS EN ACTION

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

#### 21 La bio-informatique pour étudier la coagulation

#### 24 Elucider les mécanismes de la polyposse nasosinusienne

## 26 Des espoirs pour une maladie rare

La génétique lève le voile sur les DCP, les dyskinésies ciliaires primitives.

## 28 POINT DE VUE

### Urgences, respect et assistance...

Entretien avec **Geneviève Barrier**, professeur d'anesthésie-réanimation à la faculté Necker-Enfants Malades, membre du Comité consultatif national d'éthique.

## 30 LA FONDATION À L'ÉCOUTE

### Grand prix 2002 de la FRM

#### 31 Obésité, diabète : même combat !

#### 32 François-Xavier Alario : une vocation atypique

#### 34 Partage d'aventure aux Journées de la Recherche Médicale

## 37 QUESTIONS-RÉPONSES

Avec le **Pr Ph. Chanson** et le **Dr O. Roche**



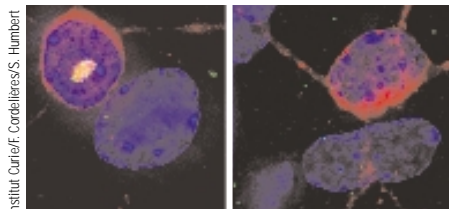


**Parce que nous souhaitons vous communiquer une information de qualité, hors des «effets d'annonce», indépendante des intérêts financiers, nous avons rassemblé, dans cette rubrique, les échos scientifiques et les faits les plus marquants de la recherche médicale mondiale de ces derniers mois. Des moustiques transgéniques contre le paludisme, de simples tests urinaires pour dépister la maladie d'Alzheimer, l'autotransfusion pour venir à bout des maladies auto-immunes, un nouveau test de dépistage du cancer colorectal... Panorama de quelques-unes des dernières avancées médicales.**

## Chorée de Huntington : nouveaux espoirs

La chorée de Huntington est une pathologie héréditaire qui touche une personne sur 10000 et dans laquelle une mutation est à l'origine de l'anomalie d'une protéine, la huntingtine. Celle-ci s'accumule dans le noyau des cellules nerveuses et entraîne leur mort prématurée. L'Institut Curie a montré qu'une enzyme cellulaire, l'Akt, peut modifier la huntingtine anormale et la rendre inoffensive. Cette molécule semble cruciale pour prévenir les mécanismes de mort cellulaire, puisque le niveau de cette enzyme protectrice est diminué chez les patients atteints par la maladie. La molécule IGF-1 (*insulin growth factor*) a aussi un effet protecteur sur les neurones, car elle active l'enzyme Akt. Ces deux molécules sont des cibles thérapeutiques prometteuses pour traiter la chorée de Huntington, mais aussi les autres maladies neurodégénératives où des cellules nerveuses meurent prématurément. ■

Source : *Developmental Cell*, juin 2002.



Le huntingtine mutante forme des agrégats. Huntingtine mutante modifiée par l'Akt.

## Des moustiques transgéniques contre le paludisme



En hébergeant le parasite du paludisme, l'anophèle femelle répand la maladie.

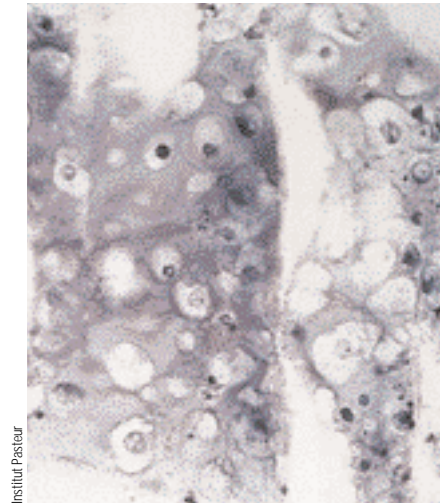
Les ravages du paludisme sont dus à un parasite, le *plasmodium*, mais ils ne pourraient avoir lieu sans l'anophèle, un moustique qui héberge le parasite dans son tube digestif et le répand autour de lui. L'anophèle femelle s'infecte en aspirant le sang d'une personne contaminée, puis transmet le parasite chaque fois qu'elle pique un nouvel individu. Des chercheurs américains ont découvert une protéine (SM1) qui pourrait enrayer ce cycle infernal.

Après avoir identifié le gène correspondant, ils ont créé des moustiques transgéniques exprimant cette protéine. D'après les tests réalisés, ceux-ci se révèlent incapables d'excréter le parasite dans leur salive, et donc de transmettre la maladie à l'homme. Les chercheurs espèrent que de tels moustiques, introduits dans la nature, pourraient prendre la place des moustiques sauvages et supprimer ainsi la diffusion du paludisme. ■

Source : *Nature*, mai 2002.

## Des cellules polyvalentes dans la moelle osseuse

Pour la première fois, une équipe de chercheurs du Minnesota, dirigée par Catherine Verfaillie, a isolé dans la moelle osseuse de mammifères adultes (rat, souris et homme) des cellules souches capables de se spécialiser en trois lignées cellulaires à l'origine de tous les tissus de l'organisme. Jusque-là, seules les cellules souches embryonnaires semblaient dotées d'un tel pouvoir. Les cellules identifiées, appelées MAPC (*multipotent adult progenitor cells*), sont susceptibles de se multiplier indéfiniment en culture. Injectées à des embryons de souris, elles se sont différenciées en tous les types de cellules des tissus adultes. Si ce résultat se confirme, ces cellules pourraient être utilisées pour donner une «nouvelle jeunesse» aux tissus déficients. Ces thérapies cellulaires pourraient, par exemple, apporter un espoir dans le traitement des maladies neurodégénératives comme les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, sans soulever les questions



Différenciation cellulaire à partir de cellules souches multipotentes.

éthiques qui freinent l'utilisation des cellules souches embryonnaires. Le potentiel thérapeutique des cellules souches embryonnaires a en effet déjà été démontré dans le traitement de la maladie de Parkinson. ■

Source : *Nature*, juin 2002.

## Schizophrénie : la génétique ne fait pas tout

Plusieurs études récentes ont suggéré l'existence de gènes de susceptibilité à la schizophrénie dans une région précise du chromosome 1, chez des familles canadiennes, britanniques, islandaises et finnoises. Au sein d'une famille écossaise, l'implication dans cette région génétique de deux gènes spécifiques – DISC-1 et DISC-2 – a en outre été démontrée. Pourtant, une collaboration internationale de chercheurs ayant permis d'étudier 779 familles issues du monde entier, et dans lesquelles 1918 personnes au total étaient atteintes de la maladie, réfute l'implication de gènes appartenant

à cette région du chromosome 1 dans la maladie. Les chercheurs n'excluent cependant pas que cette région contienne des gènes de susceptibilité, c'est-à-dire favorisant l'apparition de la maladie sans toutefois la provoquer directement. Ils précisent que, si ces gènes existent, leurs effets sur les populations sont relativement faibles, et qu'ils ne peuvent suffire à expliquer les mécanismes complexes et probablement multifactoriels de la schizophrénie. Leur identification reste néanmoins pour les auteurs un objectif majeur de la recherche dans la maladie. ■

Source : *Archives of Neurology*, juin 2002.

## Maladie d'Alzheimer : bientôt des tests urinaires?

De nombreuses études ont rapporté que des troubles cognitifs légers (MCI, pour *mild cognitive impairments*) précèdent le déclenchement de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, des chercheurs américains ont montré récemment que la concentration en isoprostanes (des acides gras formés en réaction à l'attaque du cerveau par les radicaux libres) est fortement augmentée dans le liquide céphalo-rachidien, le sang et l'urine des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Ces mêmes scientifiques ont alors recherché la présence d'isoprostanes chez des patients MCI. Les résultats, même s'ils restent encore à confirmer, suggèrent que la mesure du taux d'isoprostanes peut aider, en association avec d'autres analyses, à identifier les sujets atteints de MCI et susceptibles de développer une maladie d'Alzheimer. Les isoprostanes sont des marqueurs biologiques fiables de l'oxydation cérébrale et peuvent, en outre, être dosés facilement par un simple test urinaire. ■

Source : *Science*, avril 2002.



Les isoprostanes peuvent être dosés facilement grâce à un simple test urinaire.

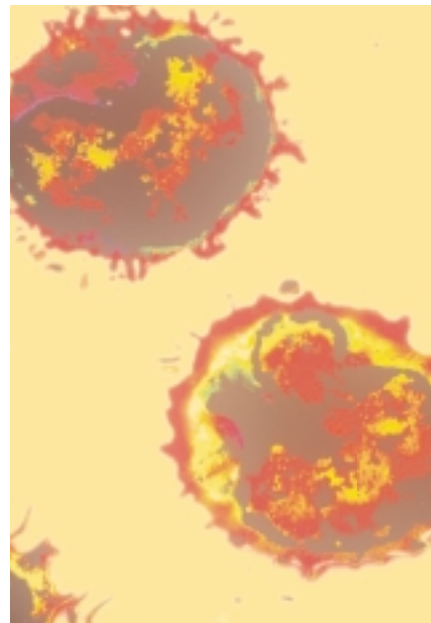


## Des anticorps contre le diabète de type 1

Une nouvelle arme thérapeutique visant à enrayer le diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant) vient d'être testée avec des résultats encourageants. Cette forme de diabète est caractérisée par un déficit majeur de la sécrétion d'insuline (hormone de régulation du taux de glucose sanguin), que l'on pallie par des injections quotidiennes. Pour éviter ce traitement contraignant, il faudrait pouvoir traiter la cause de la maladie. Mais cela se révèle délicat, car ce sont les défenses immunitaires du patient lui-même qui détruisent les cellules du pancréas productrices d'insuline (réaction auto-immune). En utilisant un anticorps dit « monoclonal anti-CD3 », des chercheurs de plusieurs universités américaines sont parvenus à stopper très précocement l'évolution de la maladie. Au total, 24 patients ont participé à l'essai durant quatorze jours. La sécrétion d'insuline a été maintenue ou améliorée chez neuf sujets sur douze ayant reçu l'anticorps. En revanche, dans le groupe des douze autres patients « témoins », la sécrétion d'insuline ne s'est maintenue que chez deux sujets. Certes, les traitements immuno-suppresseurs comme la ciclosporine sont aussi susceptibles de freiner l'évolution de la maladie. Mais ils agissent au prix d'effets secondaires importants, alors que l'anticorps anti-CD3 est nettement mieux toléré. Pour le Pr Robert Golstein, de la Fondation pour la recherche sur le diabète juvénile, qui soutient cette étude, « c'est la première fois qu'un traitement relativement non toxique permet de changer, apparemment, le cours de la maladie ». Selon les chercheurs, les anticorps anti-CD3 agiraient directement sur des cellules du système immunitaire, les lymphocytes T, responsables de la destruction des cellules du pancréas, tandis que les traitements immuno-suppresseurs classiques n'auraient pas de cibles spécifiques, d'où des effets secondaires plus importants. ■

Source : New England Journal of Medicine, mai 2002.

## Neuropiline 1 : récepteur clé de l'immunité



La neuropiline 1 est présente à la surface de certains types de cellules immunitaires.

Le système immunitaire, qui permet à l'organisme de reconnaître puis d'éliminer les éléments nocifs à l'organisme – virus, bactéries, cellules cancéreuses... –, est encore loin d'être parfaitement connu. Une équipe française dirigée par Paul-Henri Roméo (unité Inserm U.567 et membre du conseil scientifique de la Fondation pour la Recherche Médicale) vient d'apporter un nouvel éclairage sur cette fonction essentielle, en découvrant

que la neuropiline 1, un récepteur que l'on pensait jusque-là exclusivement réservé au système nerveux, joue aussi un rôle clé dans l'immunité. Ce récepteur, présent à la surface des neurones, permet à ceux-ci de recevoir des « messages » pour s'organiser en réseau. Les chercheurs ont eu la surprise de constater que la neuropiline 1 est également présente à la surface de deux catégories de cellules intervenant dans la réponse immunitaire primaire (inflammatoire) : les cellules dendritiques et les lymphocytes T. Lorsqu'une cellule dendritique rencontre un intrus dans l'organisme, elle l'absorbe, puis en présente des fragments (antigènes) aux lymphocytes T, pour activer ces derniers et déclencher la réponse immunitaire. Sans neuropiline 1 à la surface des deux types de cellules, les lymphocytes ne peuvent pas être activés. Ce travail, qui suggère une similitude des mécanismes de communication des cellules immunitaires et des cellules nerveuses, pourrait conduire au développement de nouveaux traitements contre le cancer, les infections ou les maladies auto-immunes. ■

Source : Nature Immunology, mai 2002.

## Un nouveau test de dépistage du cancer colorectal

Le dépistage des cancers colorectaux se fonde actuellement sur la recherche non spécifique de sang dans les selles ou sur des examens nécessitant une hospitalisation (sigmoïdoscopie, coloscopie...). La recherche d'anomalies de l'ADN dans les cellules détachées de la paroi intestinale qui sont présentes dans les selles est limitée par la grande hétérogénéité des cancers. Aussi est-il impossible de rechercher toutes les mutations à l'origine des cancers. Des chercheurs britanniques ont mis au point un nouveau test de dépistage des cellules cancéreuses parmi

les cellules intestinales présentes dans les selles. En effet, les protéines de maintenance des minichromosomes (MCM) sont présentes dans les cellules cancéreuses et absentes dans les cellules normales. La recherche de ces protéines MCM constitue le principe d'un test simple utilisant des anticorps anti-MCM. Une première évaluation clinique de ce test montre son efficacité : il était positif chez 37 des 40 patients testés atteints d'un cancer colorectal et négatif chez les 25 sujets-contrôles de l'étude. ■

Source : The Lancet, décembre 2001.

## L'assimilation du fer, peut-être bientôt sous contrôle

Une équipe de chercheurs de l'Institut Cochin (Paris), dirigée par le généticien Axel Kahn, vient de découvrir qu'une hormone connue sous le nom d'hepcidine joue un rôle capital dans le métabolisme du fer chez la souris. Elle agirait sur les cellules de l'intestin pour empêcher l'absorption du fer, si bien qu'en son absence le métal passerait sans limite dans la circulation sanguine. L'hormone limiterait donc l'absorption du fer



Cette souris transgénique, sans poils, surexprime l'hepcidine, hormone qui inhibe l'absorption de fer.

dans l'organisme, garantissant ainsi le maintien d'un niveau physiologique. Essentiel au bon fonctionnement de nombreuses enzymes, le fer est également indispensable à la respiration cellulaire puisqu'il permet le transport de l'oxygène par l'hémoglobine des globules rouges. Chez l'homme, tout déficit entraîne une anémie marquée par une oxygénation insuffisante des organes et, inversement, le moindre excès se révèle toxique pour l'organisme, provoquant des atteintes du foie, du cœur ou du pancréas, comme dans le cas de l'hémochromatose héréditaire. Les maladies liées à un dysfonctionnement de l'assimilation du fer sont fréquentes, mais les traitements actuels – la saignée en cas d'hémochromatose, et la prise de comprimés de fer en cas d'anémie – sont essentiellement palliatifs. D'où l'intérêt de cette découverte, qui devrait relancer les recherches sur de nouvelles voies thérapeutiques. ■

Source : PNAS, juillet 2002.

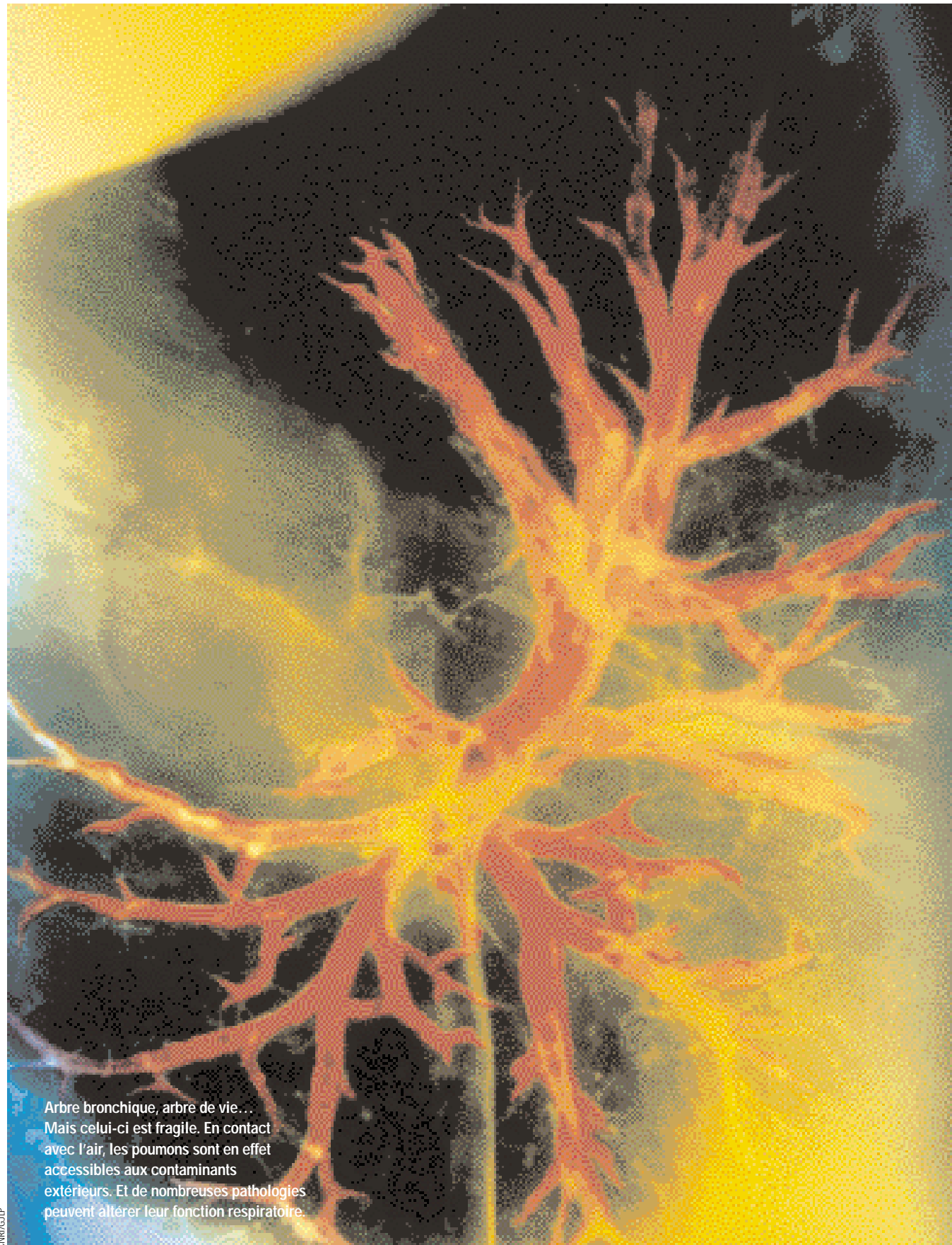
## Maladies auto-immunes : l'arme autotransfusionnelle



Dos d'un patient souffrant de lupus érythémateux.

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie rare d'origine auto-immune. Le LED peut provoquer des atteintes vasculaires et rénales très importantes. Son origine est à ce jour inconnue, mais on sait qu'il est dû au dysfonctionnement du système immunitaire qui attaque les propres cellules du malade (d'où le terme « auto-immune »). Les cellules souches hématopoïétiques, qui sont produites par la moelle osseuse pour renouveler l'ensemble des cellules sanguines, peuvent en théorie remplacer les cellules immunitaires déficientes. Mais il était jusqu'à présent difficile d'isoler ces cellules souches à partir de prélèvements sanguins. Une technique élaborée par des chercheurs autrichiens semble lever cet obstacle. Une patiente de 18 ans, atteinte d'un LED depuis l'âge de 14 ans, a bénéficié de ce traitement : elle a reçu dans le même temps un traitement immunosuppresseur pour diminuer le taux de lymphocytes T responsables de la réponse auto-immune et un facteur stimulant une catégorie particulière de globules blancs. Neuf jours plus tard, deux prélèvements ont permis de recueillir des échantillons de sang enrichis en cellules souches utiles (de type CD34+). Après épuration des lymphocytes T inflammatoires néfastes, ces échantillons ont été réinjectés à la patiente. Cent jours après, non seulement la jeune femme a recouvré sa forme physique, mais elle continue d'être en rémission clinique complète, sans aucun traitement immunosuppresseur. ■

Source : Arthritis & Rheumatism, juin 2002.



Arbre bronchique, arbre de vie...  
Mais celui-ci est fragile. En contact  
avec l'air, les poumons sont en effet  
accessibles aux contaminants  
extérieurs. Et de nombreuses pathologies  
peuvent altérer leur fonction respiratoire.

CNR/GC/JP

## Asthme et maladies pulmonaires

# UN SOUFFLE DE VIE QUI S'AFFAIBLIT

Pour remplir leur fonction la plus évidente – la respiration –, les poumons font entrer dans l'organisme un air chargé de particules indésirables. Ils doivent donc aussi faire office de barrière immunitaire afin de préserver l'intégrité du corps. Deux rôles vitaux qu'affectent des pathologies diverses et, pour certaines, comme l'asthme et le cancer bronchique, en nette progression en France. Quelles sont les causes de ces maladies ? Comment les dépister, les prévenir, les soigner ? Huit spécialistes apportent des éléments de réponse à ces questions.

DES PATHOLOGIES QUI GAGNENT DU TERRAIN p. 10

ASTHME : UN TRAITEMENT DE FOND INDISPENSABLE p. 15

CANCERS BRONCHIQUES : NOUVEAUX ESPOIRS p. 16

VIVRE AVEC L'ASTHME AU QUOTIDIEN p. 18



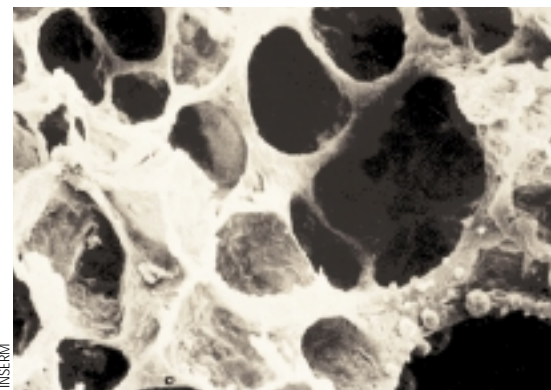
# Des pathologies qui gagnent du terrain

**A**ux extrémités des ramifications terminales de l'«arbre bronchique», des millions d'alvéoles pulmonaires sont le site d'échanges gazeux entre le sang, qui circule dans un dense réseau de capillaires, et l'air : lors de l'inspiration, l'oxygène de l'air diffuse vers le sang tandis que, durant l'expiration, le dioxyde de carbone (gaz carbonique), toxique, est rejeté. Pour assurer cette fonction respiratoire, les poumons sont en contact permanent et étroit avec le milieu extérieur, ce qui les rend accessibles à tous les contaminants de l'air qui n'ont pas été interceptés lors de leur passage dans les voies aériennes supérieures (cavités nasales, trachée). Les poumons doivent donc évacuer hors de l'organisme les particules présentes dans l'air inspiré. Pour cela, un système de défense efficace existe, qui provoque, entre autres, une réaction inflammatoire dès qu'un élément étranger indésirable est détecté. De nombreuses

pathologies pulmonaires sont susceptibles d'altérer ces fonctions respiratoires et de défense. Elles peuvent être d'origine interne (par exemple, quand un gène est défaillant ou quand les tissus, en vieillissant, ne remplissent plus aussi bien leur fonction), externe (comme l'entrée d'un micro-organisme pathogène ou d'une substance chimique) ou mixtes. Dans ce dernier cas, l'individu est prédisposé à une maladie, qu'un facteur extérieur déclenche ou aggrave. L'asthme entre dans cette catégorie.

## L'asthme, de plus en plus fréquent en France

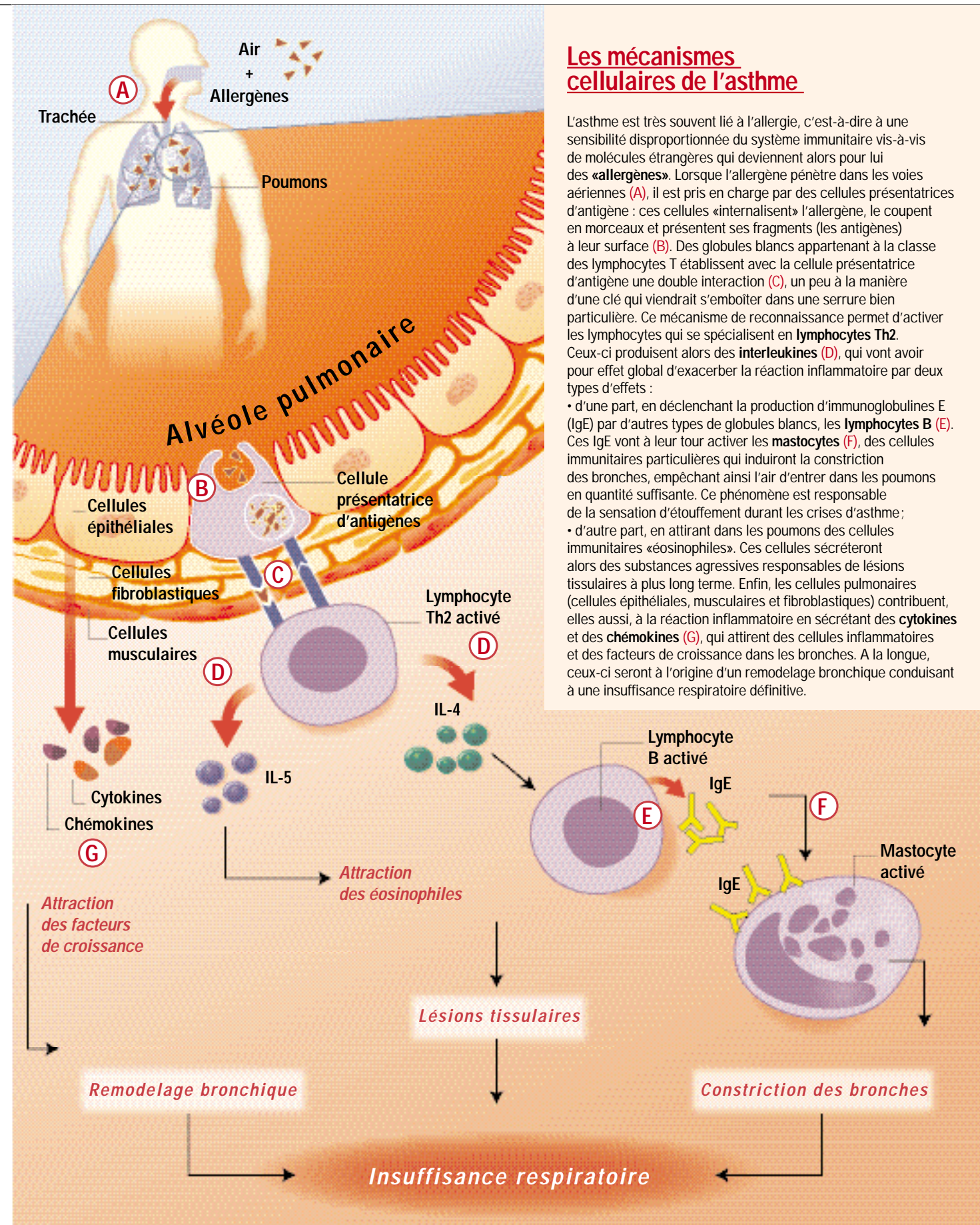
**D**ans les pays industrialisés, l'asthme est en constante progression. Il touche actuellement un enfant sur dix et, ce faisant, constitue la première maladie chronique de l'enfant. «L'asthme est caractérisé par une obstruction bronchique, spontanément ou médicalement réversible, explique le Pr Michel Aubier, chef du service de pneumologie de l'hôpital Bichat, à Paris. Les crises sont accompagnées d'une contraction exagérée des muscles qui entourent les bronches, et c'est pour cette raison que l'on suspectait, il y a une quinzaine d'années, une anomalie du muscle bronchique. ...»



Des millions d'alvéoles pulmonaires sont le site des échanges gazeux entre le sang et l'air.

## Quand la vie «à l'occidentale» affecte le souffle

Selon la théorie dite «hygiéniste», le mode de vie occidental est grandement responsable de l'augmentation de l'incidence des allergies et de l'asthme. En effet, pour acquérir toute son efficacité, le système immunitaire du nouveau-né doit être stimulé par des agents pathogènes, et notamment différents types de bactéries. Plus il en rencontre, plus il se spécialise dans la défense anti-infectieuse, et moins il risque de développer une «sensibilité» allergique. C'est pourquoi les campagnes de vaccinations et les mesures d'hygiène, par ailleurs indubitablement bénéfiques pour la préservation de la santé, pourraient être à l'origine de l'expansion des maladies immuno-allergiques, en empêchant les individus d'être confrontés aux nombreuses maladies infectieuses de la toute petite enfance. Selon cette hypothèse, il existe une corrélation entre le gradient nord-sud que l'on observe à travers l'Europe pour l'incidence de l'asthme et le fait que les conditions d'hygiène sont meilleures dans les pays du Nord que dans ceux du Sud.



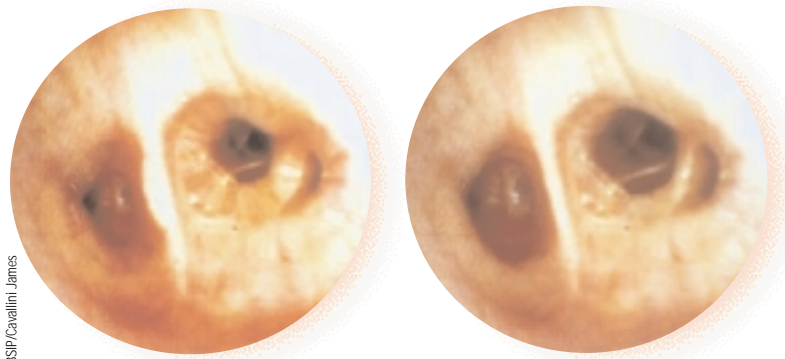
## Les mécanismes cellulaires de l'asthme

L'asthme est très souvent lié à l'allergie, c'est-à-dire à une sensibilité disproportionnée du système immunitaire vis-à-vis de molécules étrangères qui deviennent alors pour lui des «allergènes». Lorsque l'allergène pénètre dans les voies aériennes (A), il est pris en charge par des cellules présentatrices d'antigène : ces cellules «internalisent» l'allergène, le coupent en morceaux et présentent ses fragments (les antigènes) à leur surface (B). Des globules blancs appartenant à la classe des lymphocytes T établissent avec la cellule présentatrice d'antigène une double interaction (C), un peu à la manière d'une clé qui viendrait s'emboîter dans une serrure bien particulière. Ce mécanisme de reconnaissance permet d'activer les lymphocytes qui se spécialisent en lymphocytes Th2. Ceux-ci produisent alors des interleukines (D), qui vont avoir pour effet global d'exacerber la réaction inflammatoire par deux types d'effets :

- d'une part, en déclenchant la production d'immunoglobulines E (IgE) par d'autres types de globules blancs, les lymphocytes B (E). Ces IgE vont à leur tour activer les mastocytes (F), des cellules immunitaires particulières qui induiront la constriction des bronches, empêchant ainsi l'air d'entrer dans les poumons en quantité suffisante. Ce phénomène est responsable de la sensation d'étouffement durant les crises d'asthme;
- d'autre part, en attirant dans les poumons des cellules immunitaires «éosinophiles». Ces cellules sécrèteront alors des substances agressives responsables de lésions tissulaires à plus long terme. Enfin, les cellules pulmonaires (cellules épithéliales, musculaires et fibroblastiques) contribuent, elles aussi, à la réaction inflammatoire en sécrétant des cytokines et des chémokines (G), qui attirent des cellules inflammatoires et des facteurs de croissance dans les bronches. A la longue, ceux-ci seront à l'origine d'un remodelage bronchique conduisant à une insuffisance respiratoire définitive.



«Le facteur responsable de la très grande majorité de ces maladies est l'environnement...»



BSP/Cavallini James

Les bronches présentent un rétrécissement et une inflammation sur l'image de gauche. Elles sont au contraire normales sur celle de droite (vues par endoscopie).

... Depuis, le développement de l'endoscopie a rendu possible l'examen des bronches, et la compréhension de cette pathologie s'en est trouvée améliorée. L'asthme est en réalité une maladie inflammatoire, due à une hypersensibilité du système immunitaire. Chez les asthmatiques, l'inhalation d'un allergène<sup>(1)</sup>, d'une particule virale ou chimique, ou même un facteur physique comme l'air froid ou l'accomplissement d'un exercice déclenche de manière brutale la crise d'asthme. Une constriction des bronches liée à un œdème<sup>(2)</sup> et une contraction musculaire bronchique s'opèrent immédiatement et induisent une gêne respiratoire, qui se manifeste par une oppression thoracique, un essoufflement, une respiration sifflante ou des quintes de toux. «Ensuite, on observe une inflammation chronique, qui perdure pour des raisons encore mal connues. Elle peut être, chez certains patients, accompagnée d'une réparation tissulaire imparfaite, provoquant un remodelage des voies aériennes. Il en résulte une obstruction bronchique et une insuffisance respiratoire irréversibles», indique le Pr Aubier. La désensibilisation aux allergènes, très pratiquée du temps où les traitements disponibles étaient quasiment inexistantes, s'adresse actuellement à une minorité de patients. Deux classes médicamenteuses permettent, en effet, de contrer les manifestations asthmatiques chez 90% des patients. La première traite la cause de la maladie : les corticoïdes, administrés par inhalation, réduisent l'inflammation des bronches. La seconde constitue un traitement de ses symptômes : les bronchodilatateurs provoquent le relâchement des muscles respiratoires. Pour les patients asthmatiques graves, des traitements

nouveaux, dirigés contre des molécules intervenant dans le mécanisme allergique, sont en cours d'évaluation. Associés aux corticoïdes, ils pourront sans doute se révéler utiles dans les asthmes sévères.

### Les BPCO en expansion

Derrière les initiales BPCO se dissimulent les broncho-pneumopathies chroniques obstructives, autrement dit les bronchites chroniques – à ne pas confondre avec les bronchites aiguës, bien plus bénignes – et les emphysèmes<sup>(3)</sup>. Ces pathologies sont caractérisées par une inflammation des voies aériennes et par une obstruction progressive des bronches, sur laquelle les bronchodilatateurs n'ont qu'un effet limité. Elles peuvent évoluer vers l'insuffisance respiratoire et sont très souvent associées au tabagisme. «En effet, précise le Pr Jean-François Muir, chef du service de pneumologie du centre hospitalo-universitaire de Boisguillaume, à Rouen, le facteur responsable de la très grande majorité de ces maladies est l'environnement, qu'il s'agisse de produits toxiques inhalés volontairement, comme c'est le cas avec le tabagisme actif, ou involontairement, à cause d'un tabagisme passif ou d'une autre pollution, domestique, professionnelle ou urbaine.» Le rapport de causalité qui existe entre la consommation de tabac et les BPCO est d'ailleurs vérifié à travers «l'exemple des Etats-Unis, où la réglementation antitabac est très stricte depuis plusieurs années, permettant à la courbe des décès par

1 - Substance susceptible de provoquer une réaction allergique.

2 - Rétention anormale de liquide.

3 - Affection diffuse des poumons se traduisant par une gêne respiratoire, due à une atteinte des alvéoles pulmonaires.



Le scanner du poumon est l'outil indispensable à l'évaluation diagnostique des fibroses pulmonaires.



Phanilo/Caro

La spirométrie est un examen qui permet de diagnostiquer l'asthme par la mesure des volumes et des débits respiratoires.

BPCO de décroître». Aujourd'hui, les seuls traitements proposés sont à visée symptomatique : les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires sont associés à des séances de kinésithérapie pour réduire l'obstruction bronchique ; une rééducation à l'effort est proposée aux patients essoufflés ; les infections sont combattues par des traitements antibiotiques ; enfin, les malades en insuffisance respiratoire chronique reçoivent une oxygénothérapie. «La chirurgie, qui permet de réduire le volume des poumons des patients atteints d'emphysème, ainsi que la greffe pulmonaire peuvent aussi être envisagées», ajoute le Pr Muir. Quant aux traitements futurs, ils résideront probablement dans la thérapie génique pour bloquer le processus de destruction du poumon à sa source. «Mais, pour l'instant, la stratégie la plus efficace pour lutter contre cette cause de mortalité en extension est sans conteste la prévention du tabagisme», conclut-il.

### Les cas de fibrose pulmonaire se multiplient

Est-ce parce qu'elles sont de mieux en mieux diagnostiquées ou simplement à cause du vieillissement de la population ? Toujours est-il

que l'on recense un nombre croissant de fibroses pulmonaires en France, une maladie qui touche surtout les sujets de plus de 65 ans et qui entraîne le décès d'un patient sur deux en l'espace de trois ans. «La fibrose pulmonaire est la plus fréquente des maladies interstitielles pulmonaires. Ces maladies sont caractérisées par une infiltration diffuse du poumon à la radiographie pulmonaire et au scanner», indique le Pr Bruno Crestani, adjoint au chef du service de pneumologie de l'hôpital Bichat, à Paris. L'examen par biopsie des poumons des patients atteints de fibrose révèle une infiltration du poumon par des cellules inflammatoires et immunitaires, et un enrichissement du tissu pulmonaire en collagène. «Cette protéine rigide altère l'élasticité du tissu. Or l'élasticité est indispensable au bon fonctionnement de l'appareil respiratoire, car les poumons doivent pouvoir se gonfler et se dégonfler sans relâche, en moyenne seize fois par minute», explique le Pr Crestani. Les conséquences délétères de cette perte de souplesse sont dénoncées par une toux sèche incoercible, un essoufflement croissant, et conduisent à terme à une insuffisance respiratoire mortelle. Dans la plupart des cas, la fibrose est idiopathique, c'est-à-dire sans cause identifiée, et l'une des priorités dans ce domaine ...

### Chiffres à l'appui

- Les 300 millions d'alvéoles des poumons offrent une surface d'échanges gazeux de 100 m<sup>2</sup>.

- 6% à 8% des Français sont asthmatiques. Les 20-35 ans sont les plus touchés, avec 15% d'individus atteints.

- 10% à 15% des asthmatiques souffrent d'insuffisance respiratoire.

- 2000 décès sont dus à l'asthme chaque année en France.

- 1 individu pour 1000 chez les plus de 65 ans souffre d'une fibrose pulmonaire.

- 24000 décès par cancer bronchique chaque année en France, et autant de nouveaux cas.

- 70% des cancers bronchiques sont dus au tabagisme chez la femme ; plus de 90% chez l'homme.

- 4 millions de Français présentent une BPCO de forme débutante. 80000 à 100000 souffrent d'une forme grave.

- 3 nouveaux tuberculeux sont recensés chaque jour à Paris.





... est donc de définir les facteurs responsables de cette pathologie. Pour l'instant, seul un traitement à base de corticoïdes et d'immunosuppresseurs est proposé, mais il n'est efficace que chez un faible pourcentage de patients et engendre des effets secondaires parfois importants. Quand l'âge du malade le permet, et en tenant compte des risques qu'une telle opération implique, on peut aussi envisager une transplantation des poumons. «*Un espoir réside dans l'interféron gamma, dont l'une des actions est d'inhiber la synthèse du collagène*», dévoile le Pr Crestani. Ce traitement, actuellement en cours d'évaluation dans le cadre de protocoles internationaux, pourrait donc ralentir la perte d'élasticité pulmonaire et prolonger ainsi la vie des patients.

### Le cancer bronchique, cancer du XX<sup>e</sup> siècle

C'est avec l'expansion du tabagisme et l'accroissement de la durée de vie que le cancer bronchique est devenu, au XX<sup>e</sup> siècle, la principale cause de mortalité par cancer chez l'homme. Aujourd'hui, malgré les progrès de la médecine, cette maladie est toujours redoutable, puisque l'on estime que 90% des patients décèdent dans les dix-huit mois qui suivent son diagnostic. «*Cela est d'autant plus regrettable que le facteur responsable de la quasi-totalité de ces cancers est parfaitement connu... et évitable!*» s'insurge le Pr Gérard Zalcman, responsable de l'oncologie thoracique au sein du service de pneumologie du centre hospitalo-universitaire de Caen. *Dès les années 1950, le rapport de causalité entre tabagisme et tumeur du poumon a été démontré par des études épidémiologiques, et c'est à la fin des années 1990 que*



Le lien de causalité entre tabagisme et tumeur du poumon est prouvé depuis les années 1950.

*la démonstration moléculaire de ce lien de causalité a été faite.*» On distingue deux principaux types de cancers bronchiques : les cancers «à petites cellules» et, plus fréquents (trois cas sur quatre), les cancers «non à petites cellules». «*Les premiers présentent la particularité d'être d'emblée diffus, commente le Pr Zalcman. Au moment du diagnostic, ils sont déjà accompagnés de métastases<sup>(4)</sup> ou alors sont bien trop étendus pour être opérés.*» La chimiothérapie, associée ou non à la radiothérapie, est, par conséquent, la seule thérapeutique. «*Pour les seconds, au contraire, ajoute-t-il, la stratégie la plus profitable est l'exérèse chirurgicale.*» Toutefois, moins de 20% de ces patients présentent une masse tumorale assez limitée pour que l'acte chirurgical puisse être techniquement possible et complet. Chez les autres, l'extension de la tumeur aux organes intrathoraciques de voisinage (gros vaisseaux, par exemple) ou aux organes extrathoraciques contre-indique la chirurgie. Le traitement repose alors sur la chimiothérapie et la radiothérapie, parfois administrées de manière concomitante pour en accroître l'efficacité. «*Des progrès significatifs dans le traitement des cancers bronchiques ont été obtenus dernièrement, surtout grâce au développement de chimiothérapies plus efficaces et avec moins d'effets secondaires.*» Ces médicaments prolongent la survie et améliorent aussi la qualité de vie du patient en réduisant la masse tumorale, donc la douleur, les problèmes respiratoires et les complications liées aux métastases, et par conséquent les durées d'hospitalisation. «*Mais des stratégies novatrices voient le jour, et nous sommes à l'aube d'une révolution thérapeutique*», estime le Pr Zalcman. ■

4 - Foyers tumoraux disséminés à partir d'une tumeur initiale.

### La recrudescence de la tuberculose

Causée par des mycobactéries qui passent d'un sujet à l'autre par voie aérienne, la tuberculose atteint surtout les poumons, mais elle touche aussi d'autres organes. Cette maladie, pourtant efficacement jugulée par les antibiotiques, est en recrudescence dans certaines franges de la population (en particulier les malades du sida, les personnes âgées...). Elle sévit dans les zones urbaines où transitent des hommes et des femmes désocialisés, en situation d'extrême précarité. D'où l'utilité des dispensaires, qui constituent la structure la mieux adaptée pour accueillir ces malades. Une seule crainte : voir se propager des souches de bactéries multirésistantes aux antibiotiques.

## Asthme : un traitement de fond indispensable

Si l'asthme est de mieux en mieux diagnostiqué, il reste encore beaucoup de progrès à faire au niveau du suivi du patient. Maladie chronique et dégénérative, l'asthme nécessite en effet un accompagnement thérapeutique au long cours. Sensibiliser les médecins à cet aspect est primordial.

L'avis du **Professeur Guy Tournier**, ancien chef du service de pneumologie pédiatrique de l'hôpital Trousseau, à Paris.

Grâce à l'enseignement classique qu'ils reçoivent à la faculté et lors des formations continues dont ils peuvent bénéficier ensuite, les médecins sont de plus en plus familiarisés avec la physiopathologie de l'asthme et ses critères d'identification. Le diagnostic de la plus fréquente des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) de l'enfance est donc de mieux en mieux établi. Ainsi, lorsqu'un dépistage systématique de l'asthme est effectué, de nouveaux malades sont révélés. L'étude de leur histoire met en évidence des antécédents significatifs d'asthme, preuve que, trop souvent, le médecin de famille n'a pas su établir le diagnostic adéquat. Il reste donc des efforts à fournir dans ce domaine. Plus important encore, il faut convaincre les professionnels de santé de la nécessité d'un suivi au long cours de leurs patients asthmatiques. En effet, l'asthme est une pathologie chronique : pour l'instant, seule une guérison clinique de la fonction pulmonaire, c'est-à-dire du souffle, semble possible ; l'hyperréactivité bronchique, elle, demeure. L'asthme peut donc réapparaître à tout moment, à l'occasion d'un facteur déclenchant. L'asthme est aussi une maladie dégénérative : il cause, avec le temps, des lésions bronchiques irréversibles. Ainsi, chez certains grands enfants qui disent ne plus souffrir d'aucun symptôme depuis longtemps et qui, pour cette raison, ne sont plus suivis médicalement, on peut, en mesurant le souffle, mettre en évidence une insuffisance respiratoire qui n'existait pas auparavant. Un traitement de fond est donc nécessaire pour prévenir ces altérations définitives. Le rôle du médecin est, par conséquent, de mobiliser durablement le malade et sa famille. Il faut qu'il élabore avec eux une stratégie de lutte étalée dans le temps, qui associe hygiène de vie et traitement, puis qu'il veille régulièrement à son respect. L'adhésion du patient est facilitée par le fait que les médicaments disponibles sont à la fois efficaces, faciles à prendre et proposés à des doses calculées pour une tolérance optimale. Cependant, pour s'assurer de la coopération active du malade et de ses proches, l'éducation est fondamentale (voir p. 19, «Les écoles de l'asthme»). Il est indispensable de leur expliquer le mécanisme de l'asthme, le mode d'action des médicaments, leurs effets bénéfiques et leurs éventuels effets secondaires. À l'équipe soignante d'évoquer aussi la vie professionnelle du patient. Par exemple, il lui sera déconseillé de se destiner à toute carrière le mettant en présence d'allergènes potentiels. Le suivi d'un asthmatique est donc une tâche de longue haleine et relativement complexe, puisque le médecin de famille doit associer aux compétences strictement médicales une dose de pédagogie et de psychologie ; ce qui confirme l'importance majeure de la relation entre le patient et son médecin.

«*Le rôle du médecin est de mobiliser durablement le malade et sa famille. Il faut qu'il élabore avec eux une stratégie de lutte étalée dans le temps.*»

## ASTHME ET MALADIES PULMONAIRES

Avec le concours du Pr Gérard Zalcman, responsable de l'oncologie thoracique au sein du service de pneumologie du CHU de Caen, du Dr Valérie Besnard et du Dr Fida Nassar.

# Nouvelles techniques, nouveaux espoirs

Comment réduire la mortalité liée aux cancers bronchiques? En diminuant la consommation de tabac! Pendant que l'Organisation mondiale de la santé s'efforce de déclencher cette prise de conscience salvatrice, médecins et chercheurs affinent leurs stratégies diagnostiques et thérapeutiques et élaborent de nouveaux médicaments.

Les progrès de la recherche appliquée à la cancérogenèse bronchique se font à trois niveaux différents», explique le Pr Gérard Zalcman, responsable de l'oncologie thoracique au sein du service de pneumologie du CHU de Caen. Les techniques diagnostiques, essentielles puisqu'elles donnent des indications sur le degré de sévérité de l'atteinte tumorale du patient et permettent de localiser les métastases, sont sans cesse perfectionnées. Ainsi, les scanners de dernière génération sont évalués au

cours d'essais américains et japonais dans le cadre d'un dépistage du cancer du poumon effectué sur des populations à risque (sujets de plus de 40 ans et ayant fumé durant plus de vingt ans). Comparés aux appareillages traditionnels, ces scanners semblent efficaces pour détecter de façon précoce de petites tumeurs accessibles à un traitement curatif.

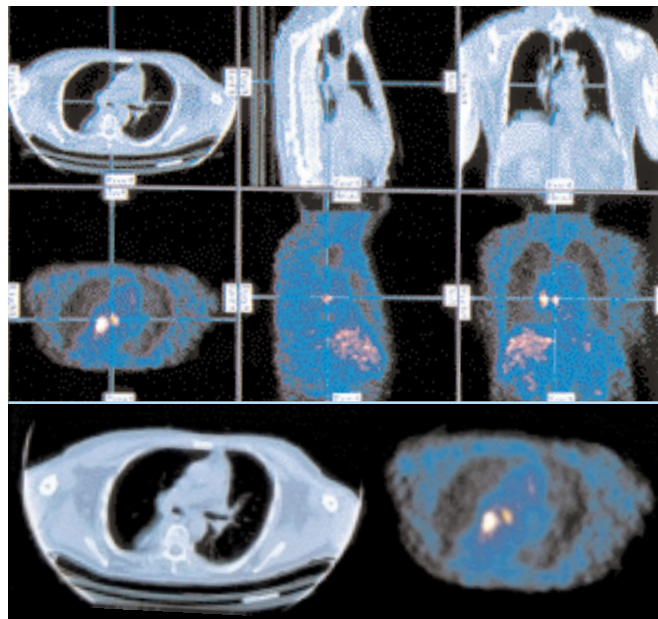
## Du côté des traitements classiques

Les progrès reposent aussi sur l'amélioration des stratégies thérapeutiques

traditionnelles : chimiothérapie (thérapie médicamenteuse) et radiothérapie (irradiation des cellules tumorales). «La cisplatine, mise sur le marché au milieu des années 1970, a permis de prolonger la vie des patients atteints d'un cancer bronchique. Au début des années 1990, d'autres médicaments sont apparus, avec moins d'effets secondaires. Les différentes associations médicamenteuses continuent d'être testées, afin de déterminer les plus efficaces d'entre elles. Elles ont déjà permis, en dix ans, de doubler l'espérance de vie moyenne.» Du côté de la radiothérapie, les progrès viennent de la précision accrue avec laquelle on cible la tumeur, de la détermination du rythme auquel les séances doivent se succéder pour un effet optimal et de l'association concomitante à la chimiothérapie.

## Les stratégies thérapeutiques novatrices

Une révolution conceptuelle est à l'origine de grands espoirs pour les traitements futurs des cancers bronchiques. «Si, avant 1990, on cherchait au hasard des propriétés anticancéreuses de molécules "naturelles" et de leurs dérivés, aujourd'hui, grâce à la conjonction d'importants



Visualisation des tumeurs pulmonaires à l'aide d'une caméra TEP (tomographie par émission de positrons).



«Les nouveaux scanners semblent efficaces pour détecter de petites tumeurs accessibles à un traitement curatif.»



Phanie/H. Raguet

**Ciblage plus précis** de la tumeur, optimisation du rythme des séances et association avec la chimiothérapie améliorent l'efficacité de la radiothérapie.

*progrès techniques et d'une connaissance de plus en plus précise des étapes clés et des interactions moléculaires en cause dans la cancérogenèse, on conçoit "sur mesure" une molécule aux effets souhaités sur une cible cellulaire précise. C'est l'avènement des thérapeutiques ciblées.»* Ainsi, les chercheurs tentent de bloquer des mécanismes que les cellules utilisent pour communiquer entre elles. «Les cellules reçoivent des informations sous la forme de facteurs (protéines) qui se fixent sur des récepteurs spécifiques qu'elles possèdent à leur surface, explique le Pr Zalzman. L'interaction entre le facteur et le récepteur adéquat induit une cascade de réactions biochimiques dans la cellule, lui commandant

*par exemple, de se multiplier. En empêchant cette interaction ou en interrompant la cascade de réactions qui s'ensuivent, on peut stopper le message de prolifération cellulaire, message à l'origine des tumeurs cancéreuses. C'est ainsi qu'ont été conçus les inhibiteurs de la signalisation cellulaire.»* Des molécules modélisées en laboratoire, capables de se fixer sur le récepteur du facteur EGF à la place de ce dernier, ont été testées chez des patients présentant un cancer bronchique. «Ces produits sont en cours d'évaluation, et les effets cliniques spectaculaires observés chez les patients traités préfigurent l'importance que cette voie thérapeutique connaîtra dans un futur proche», déclare le Pr Zalzman. ■

### **Des recherches soutenues par la FRM**

Parmi les facteurs impliqués dans le développement du cancer du poumon figurent les lésions induites par les radicaux libres, ces agents cancérogènes qui émanent de nombreuses sources comme l'amiante et la fumée de tabac. Des chercheurs comptent sur la réparation des lésions pulmonaires pour empêcher le processus de cancérogenèse. Le Dr Valérie Besnard, dont la fin de thèse a été financée par la FRM, a contribué à l'avancée de ce domaine de recherche en accumulant des données sur l'IGFBP-2, une molécule qui semble intervenir dans le processus de réparation tissulaire et qui pourrait servir d'indicateur du niveau lésionnel du poumon. La FRM a également soutenu les travaux du Dr Fida Nassar et, à travers eux, la recherche concernant l'encéphalomyélite et la neuropathie sensorielle, deux troubles neurologiques fréquemment associés au cancer du poumon à petites cellules. Cette scientifique a étudié un gène qui, chez le sujet cancéreux, s'exprime au niveau du poumon, alors qu'il ne devrait s'exprimer que dans le cerveau. Il s'agit de recherches fondamentales, mais elles sont indispensables, car elles peuvent dessiner de nouvelles pistes thérapeutiques ou corriger les facteurs qui mettent en échec les stratégies médicales existantes.

Avec la collaboration du Pr Daniel Vervloet, de l'association Asthme & Allergies.

# Vivre avec l'asthme au quoti

*Contre l'asthme, des médicaments efficaces existent et des mesures peuvent être prises pour éviter ou éliminer de l'environnement les allergènes déclencheurs des crises. Mais il n'est pas toujours facile pour l'asthmatique d'accepter sa maladie et de se donner les moyens de la combattre. D'où l'intérêt des associations de malades et des initiatives qui accompagnent le patient dans la prise en charge de son asthme.*

## Qualité de vie

### Rester exigeant

Il est fondamental que l'asthmatique soit conscient de sa maladie pour accepter les contraintes thérapeutiques qui en découlent. Toutefois, le patient doit être exigeant pour ce qui concerne ses conditions de vie. L'asthme est une pathologie qui se soigne relativement bien, et il est donc injustifié d'en souffrir outre mesure. Cette affection ne doit pas entraîner de limitations dans la pratique sportive (à l'exception de la plongée sous-marine) et, *a fortiori*, dans la vie de tous les jours. Au malade d'être demandeur et d'insister auprès de son médecin, le cas échéant, pour obtenir les moyens de mener une existence la plus normale possible.

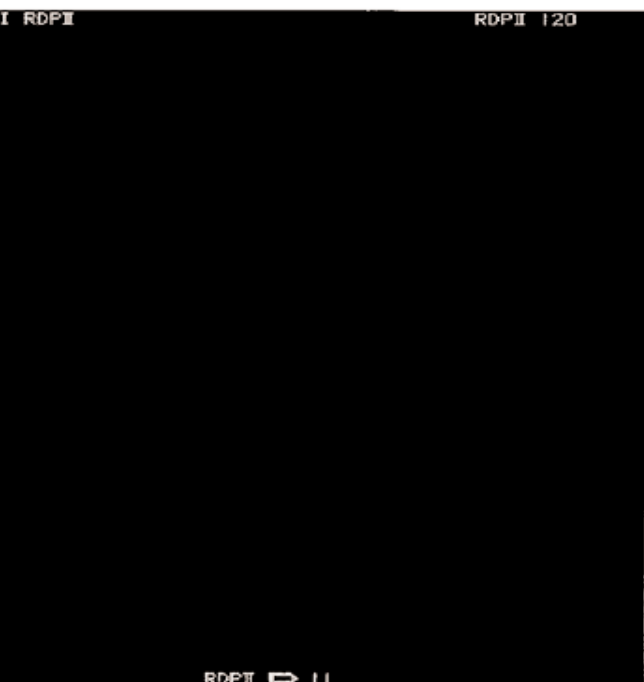
## Allergènes

### Les mesures d'évitement et d'éviction

L'asthme étant dans la majorité des cas d'origine allergique, il est conseillé aux malades de déterminer, avec leur médecin, les allergènes auxquels ils sont sensibles et, dans la mesure du possible, de les éliminer de leur environnement ou de les éviter. Quand ce sont les acariens qui sont en cause, la suppression des moquettes et tentures et le choix d'une literie adaptée permettent d'améliorer sensiblement les conditions de vie de l'asthmatique. Le tabagisme est bien sûr très fortement déconseillé. La situation est plus délicate quand le patient devient allergique aux poils de son animal de compagnie...



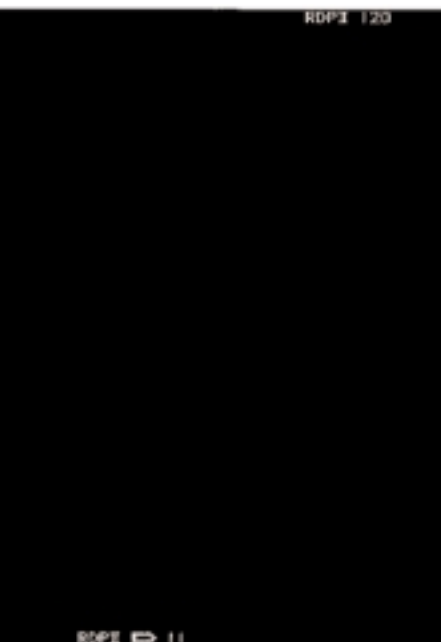
# dien



## Education thérapeutique

### Les écoles de l'asthme

**E**n une seule consultation, il est difficile au médecin de transmettre à son patient l'ensemble des informations relatives à sa maladie et, surtout, d'obtenir son adhésion au traitement. Les écoles de l'asthme, qui ont pour but de prendre le relais de l'équipe soignante auprès des malades, sont donc les bienvenues. Depuis une dizaine d'années, des équipes médicales et paramédicales proposent ainsi aux asthmatiques des séances collectives et individuelles gratuites, au cours desquelles les notions clés sont reprises, comme le fonctionnement de la maladie, les signes annonciateurs de la crise d'asthme et le rôle des médicaments.



## Aides

### Pour faciliter la vie des asthmatiques

**L'**asthmatique se voit donner de nombreux conseils par son médecin quant à l'aménagement de son cadre de vie. Pour l'aider à s'y conformer, un conseiller médical en environnement intérieur peut se rendre à son domicile : il établira ainsi une liste personnalisée des modifications qu'il serait bénéfique d'apporter à l'habitat afin d'éliminer les sources d'allergènes. Le PAI (projet d'accueil individualisé) se concentre, lui, sur le milieu scolaire. Il prévoit de mettre en relation, avec l'accord de la famille, le médecin scolaire, le directeur de l'établissement et les parents de l'enfant asthmatique. Il permet notamment à l'enfant d'apporter son panier-repas à la cantine et, au responsable de l'école, de délivrer des médicaments spécifiques en cas d'urgence.

## Adresses utiles

- Association Asthme & Allergies  
3, rue Hamelin –  
75116 Paris.  
Tél. : 01 47 55 03 56  
Fax : 01 44 05 91 06  
Numéro vert :  
0 800 19 20 21  
[www.asthme-allergies.asso.fr](http://www.asthme-allergies.asso.fr)  
Pour les asthmatiques, leurs parents et les professionnels de santé, l'association met à disposition la liste des associations locales de patients et des écoles de l'asthme.

- Association française pour la prévention des allergies (AFPRAL)  
BP 12 – 91240 Saint-Michel-sur-Orge.  
Tél. : 01 48 18 05 84  
Fax : 01 48 18 06 14  
[www.prevention-allergies.asso.fr](http://www.prevention-allergies.asso.fr)  
Informe sur les allergies et les moyens de les prévenir et agit auprès des pouvoirs publics pour une prise en compte des allergies dans la vie quotidienne.

- AllergieNet  
[www.allergienet.com](http://www.allergienet.com)  
Site d'information sur les allergies et l'asthme, créé par des médecins.

- ABC Allergies  
[www.abcallergie.com](http://www.abcallergie.com)  
Propose des informations sur toutes les allergies : aux aliments, aux acariens, aux animaux domestiques, etc.



**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.**

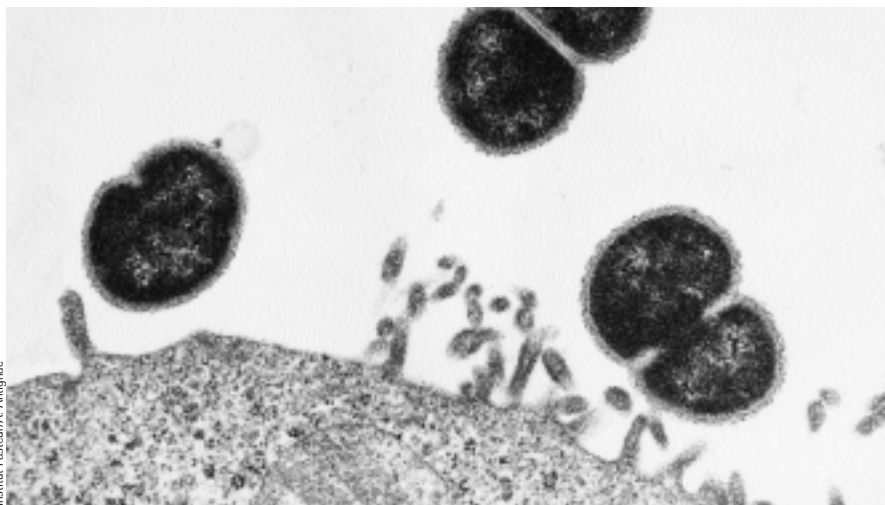
## Quand le méningocoque entre en résistance contre la puissante pénicilline G

**L**a bactérie *Neisseria meningitidis*, ou méningocoque, est responsable d'infections graves, méningites et septicémies en particulier. Le risque contagieux lié à ces infections impose l'utilisation d'un antibiotique puissant, la pénicilline G. Or, en vingt ans, 30% des méningocoques sont devenus moins sensibles à la pénicilline G, ce qui fait craindre l'émergence de véritables résistances, comme c'est déjà

le cas pour d'autres bactéries. Comprendre comment le méningocoque perd sa sensibilité à la pénicilline G est donc un enjeu majeur pour mettre au point d'éventuelles parades. C'est à ce thème qu'Aude Antignac, avec le soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale, consacre sa thèse, qu'elle effectue sous la direction des Drs Jean-Michel Alonso et Muhamed Kheir Taha à l'Institut Pasteur de Paris. La cible de la pénicilline G est

une protéine, la PBP (*protein binding protein*), à laquelle elle se lie et qui existe sous trois formes. Des altérations de l'une d'elles, la PBP2, ont déjà été décrites par ailleurs chez ces souches résistantes. La première partie du travail d'Aude Antignac a consisté à regarder si des altérations des deux autres protéines cibles, la PBP1 et la PBP3, étaient aussi en jeu. Ce n'est pas le cas. «*Nous regardons maintenant si d'autres modifications de perméabilité de la paroi bactérienne sont impliquées ou non dans cette résistance*», explique-t-elle. Une autre partie de sa thèse a été consacrée à la mise au point d'une technique permettant d'évaluer la sensibilité des méningocoques à la pénicilline. «*Notre méthode consiste à amplifier le gène codant PBP2, puis à vérifier sa séquence pour révéler d'éventuelles altérations indiquant qu'il s'agit d'une souche résistante.*» Cette technique a fait l'objet d'une publication\*. Plus rapide que les méthodes actuelles, elle pourrait être envisagée à l'avenir comme test de routine.

\* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 45, 2001.

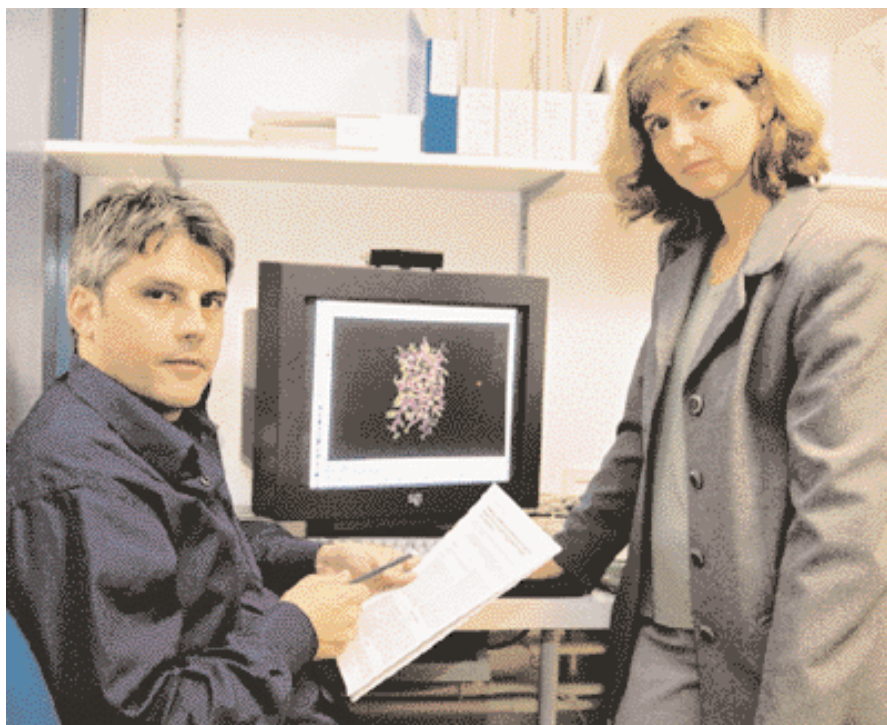


Institut Pasteur/A. Antignac

Bactéries *Neisseria meningitidis*, avec des cellules épithéliales de souris.



# La bio-informatique pour étudier la coagulation



David Carr

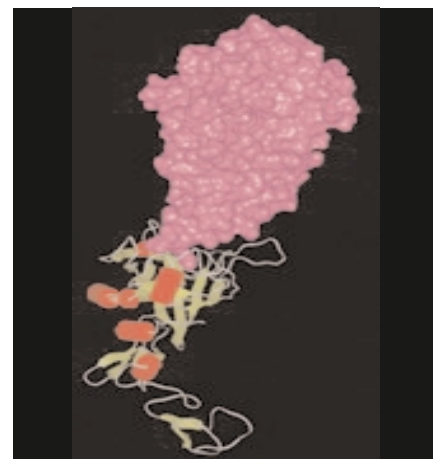
Le Dr Villoutreix et le Dr Miteva analysent la structure des protéines impliquées dans les mécanismes de l'hémostase (arrêt d'une hémorragie).

**L**ors de la formation d'une brèche vasculaire, l'organisme dispose normalement d'un système de coagulation efficace capable de colmater rapidement la blessure. La coagulation sanguine est la conséquence d'une cascade complexe de réactions en chaîne impliquant de nombreuses protéines selon un scénario très précis. Ces réactions aboutissent à la transformation de la prothrombine en thrombine, enzyme clé de la coagulation. La génération de la thrombine est dépendante de plusieurs molécules, notamment de la présence de deux cofacteurs essentiels : le facteur V activé et le facteur VIII activé. Cependant, la coagulation ne doit pas pour autant obstruer les vaisseaux. Ainsi, l'organisme humain possède plusieurs éléments régulateurs de la coagulation, comme la protéine C activée. Cette molécule détruit le facteur V activé et le facteur VIII activé, ce qui induit

l'arrêt de la production de thrombine et l'inhibition de la coagulation. La coagulation sanguine repose donc essentiellement sur des interactions de type protéine-protéine et protéine-membrane encore mal élucidées. Améliorer la connaissance de la structure tridimensionnelle de ces molécules est essentiel pour en étudier certains mécanismes et pour élaborer de nouveaux médicaments. «La taille souvent importante de ces protéines, qui n'acquiescent parfois leur forme active qu'en combinaison les unes avec les autres, les interactions protéine-protéine et protéine-membrane très complexes qu'elles engagent rendent particulièrement ardue la détermination de leur structure tridimensionnelle par les méthodes biophysiques traditionnelles, explique Bruno Villoutreix. Nous cherchons donc à prédire ces structures et à localiser les sites d'interactions à l'aide d'approches théoriques bio-informatiques.» Ces prédictions seront ensuite validées expérimentalement\*.

Après dix ans passés à l'étranger, Bruno Villoutreix a bénéficié d'une «aide au retour» de la Fondation pour la Recherche Médicale; une aide qui a permis son intégration en qualité de directeur de recherche à l'Inserm, où il travaille désormais sur la modélisation moléculaire appliquée au système anticoagulant de la protéine C. D'abord destinées à mieux connaître la structure des protéines de ce système, ces techniques bio-informatiques trouvent aussi des applications directes. «L'analyse théorique de la structure de la protéine C peut, par exemple, infirmer ou confirmer l'impact probable d'une mutation sur sa fonction anticoagulante, et aider au diagnostic de certaines thromboses, explique-t-il. Autre exemple : la protéine C est physiologiquement inhibée par des molécules de la famille des serpins. Après modélisation de cette interaction, on peut chercher à modifier la protéine C afin de la rendre résistante à ces inhibiteurs naturels et ainsi créer une protéine C plus anticoagulante que la protéine normale.» Un type de molécule «optimisée» qui pourrait avoir, à moyen terme, des applications thérapeutiques intéressantes.

\* Une illustration de cette méthode est parue dans la revue Journal of Biological Chemistry (sous presse juin 2002).



Modélisation en 3D de l'interaction serpine (en violet)-protéine C (en autres couleurs).

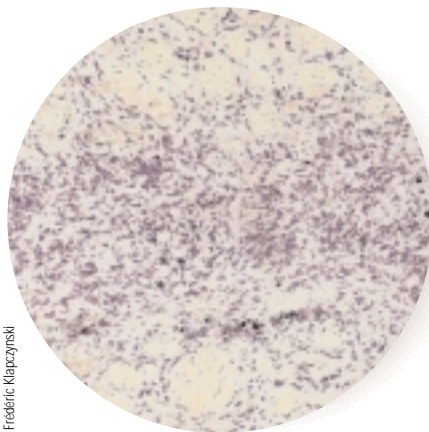
Inserm/P. Villoutreix

# Des neurones porcins pour traiter la maladie de Parkinson

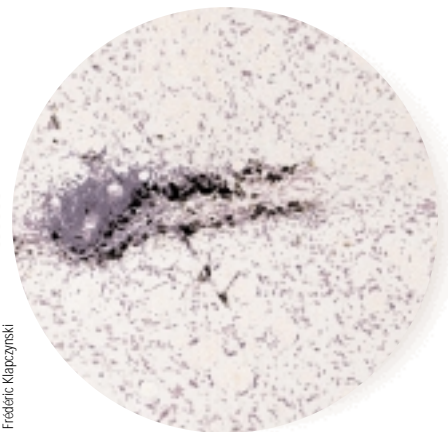
**S**i des greffes de neurones humains sont effectuées depuis dix ans chez certains patients atteints de la maladie de Parkinson et pour lesquels les médicaments n'ont plus l'effet recherché, aujourd'hui, les chercheurs veulent aller plus loin en utilisant des greffes de cellules issues d'embryons de porc. Quel est donc l'intérêt pour l'homme de développer de telles recherches ? «*Si la technique de greffe de neurones humains a déjà donné des résultats positifs, avec le recul, on s'aperçoit que le protocole est trop lourd pour être généralisé aux 15 000 à 20 000 patients qui, rien que dans notre pays, pourraient en bénéficier*», rapporte le Dr Marc Peschanski, spécialiste français de la thérapie cellulaire de la maladie de Parkinson. «*De fait, on utilise actuellement des neurones d'embryons morts issus d'une interruption volontaire de grossesse (IVG), et cela implique*



DR Le chemin est encore long avant que les xénogreffes de porc soient testées sur l'homme.



Frédéric Klapczynski



Frédéric Klapczynski

**Neurones de porc greffés sur un rat.** À gauche, ils se développent : la greffe a réussi. À droite, l'afflux de cellules autour des vaisseaux est dû à une réaction inflammatoire de rejet.

*une organisation quasi "artisanale" entre le chirurgien, l'obstétricien et les biologistes.*» Dès lors, comment résoudre ce problème logistique ? «*En utilisant d'autres sources de cellules permettant d'obtenir plus de greffons, de façon quasi "industrielle"*», répond le spécialiste. En lice, deux candidats : les cellules souches provenant d'embryons humains et les xénogreffes, constituées de cellules venant d'espèces animales autres que l'homme. Alors que l'étude des cellules souches est encore balbutiante, les xénogreffes de neurones embryonnaires bénéficient, en revanche, d'un long passé expérimental.

Principal écueil : le rejet immunitaire. Et les scientifiques d'étudier, depuis quelques années, les avantages du porc, espèce génétiquement proche de l'homme, porteur de peu de virus, contrairement au singe, et dont les neurones ressemblent quelque peu à ceux de l'homme. Principale ombre au tableau : le rejet immunitaire provoqué par les xénogreffes, qui pourrait

être évité par des médicaments immunosuppresseurs, mais au prix d'effets secondaires trop importants. Impasse ? Il est fort probable que non. «*Les greffes sont constituées d'un ensemble de cellules comprenant, entre autres, des cellules gliales qui sont la principale source de rejet*, rappelle Marc Peschanski. *Si on exclut des greffes ces cellules, les problèmes de rejet disparaissent.*

**Avantage du porc : il est génétiquement proche de l'homme !**

*D'où notre idée de séparer les différentes cellules pour n'utiliser que les neurones.*» Soutenu par vos dons, Frédéric Klapczynski a commencé à mettre au point une méthode pour séparer ces cellules dans le laboratoire de Marc Peschanski. Un travail essentiel, mais difficile, qu'il reste à perfectionner. Pour l'heure, les chercheurs se veulent néanmoins optimistes. «*Une fois que nous aurons réussi à contourner ces difficultés, des essais chez le singe pourront être envisagés.*» Avant de passer à l'homme, il faudra toutefois que les immunologistes apportent la certitude que les greffes de cellules porcines ne présentent aucun danger pour l'homme. Une longue route encore...



# Des progrès dans la compréhension des cancers rénaux

**L**e carcinome à cellules rénales (ou CCR) représente 90% des cancers rénaux. Il affecte 2 à 3 fois plus souvent l'homme que la femme. Ainsi, il est responsable d'environ 2 000 décès par an en France. Alors qu'un diagnostic précoce augmente les probabilités de survie, celui-ci est souvent trop tardif : l'âge médian de découverte est de 65 ans, et 25% à 30% des sujets présentent déjà des métastases. Le CCR est sporadique dans 95% des cas, mais il existe un petit nombre de cancers familiaux. Ces derniers ont souvent pour cause une maladie génétique rare, la maladie de von Hippel-Lindau (VHL), qui se manifeste aussi par des anomalies touchant les glandes surrénales, le cerveau, l'oreille interne, le pancréas, la rétine, etc. Chez ces malades, le cancer du rein apparaît plus précocement, vers 40 ans, et constitue l'une des premières causes de décès. Situé sur le chromosome 3, le gène VHL responsable de cette maladie a été isolé en 1993. Des anomalies de ce gène sont également présentes dans les cellules tumorales de certains cas sporadiques de CCR. Catherine Gallou a consacré sa thèse à la génétique du CCR. Son travail, effectué sous la direction du Pr Claudine Junien et du Dr Christophe Béroud, à l'hôpital Necker, a pu être mené à bien grâce à une aide de la Fondation pour la Recherche Médicale. Il visait trois objectifs : d'abord, caractériser les mutations du gène VHL qui code une protéine participant à la dégradation d'autres protéines. L'étude de 173 cas sporadiques et de 126 familles VHL a permis de montrer que, dans les cas sporadiques, les mutations du gène VHL aboutissent à une protéine tronquée\*. Dans la maladie de von Hippel-Lindau, ces mutations sont moins fréquentes que d'autres,



David Carr

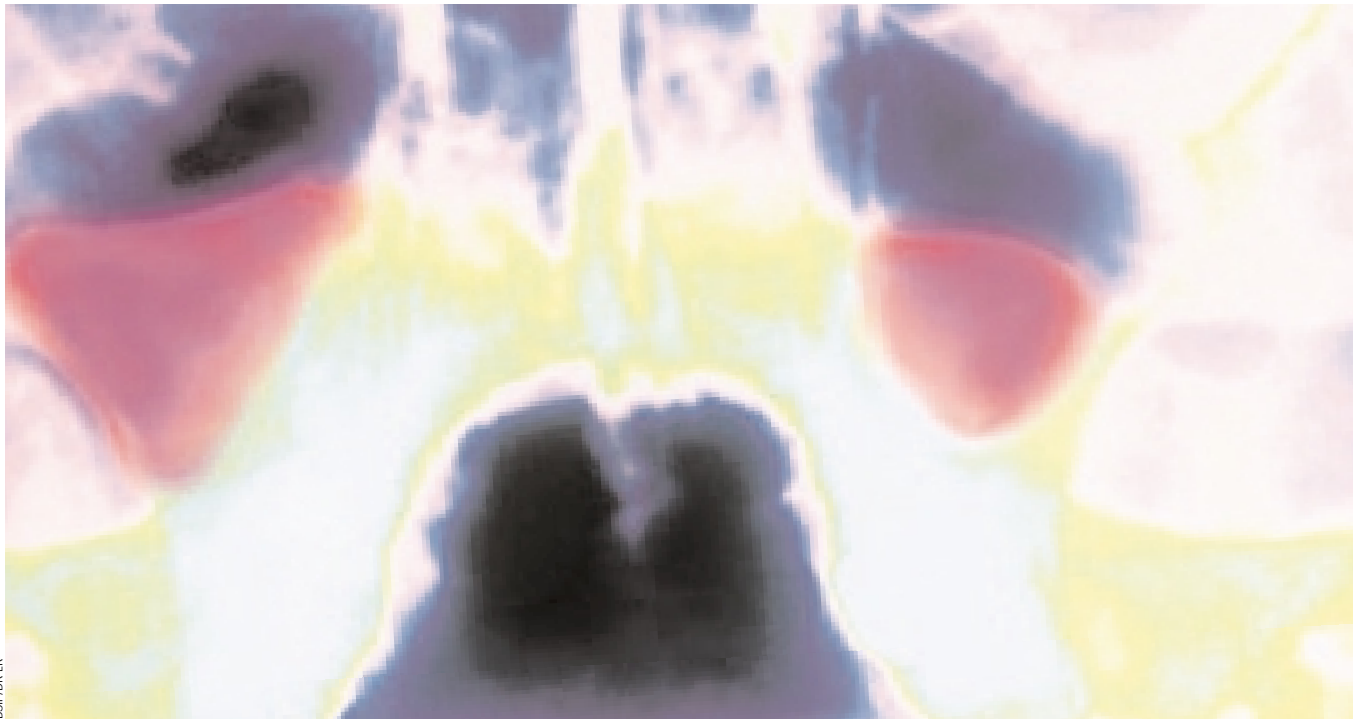
Catherine Gallou a consacré sa thèse à la génétique du CCR, qui est à l'origine de 90% des cancers du rein. Une maladie qui, en France, tue près de 2 000 personnes chaque année.

mais confèrent un risque plus élevé de CCR. «Ce travail a aussi permis de constituer une base de données internationale des mutations du gène VHL et de leur expression clinique, qui permettra dans l'avenir une meilleure prise en charge des patients», précise Catherine Gallou. Deuxième objectif : la fréquence supérieure des CCR dans les pays industrialisés laissant supposer l'intervention de facteurs environnementaux toxiques de type «polluant», il était intéressant de voir si l'expression des gènes impliqués dans la détoxification influait sur la maladie. «Nous avons identifié, chez les malades, un profil particulier de plusieurs de ces gènes

qui favorise la survenue du CCR. Deux de ces gènes sont associés à une plus grande fréquence de mutations spécifiques du gène VHL. Ce travail pourrait contribuer à repérer des facteurs environnementaux favorisant ce type de cancer et, donc, à mieux le prévenir.» Dernier objectif : comprendre la progression de la tumeur. Des études antérieures ont montré que la perte du chromosome 14, fréquente dans ces tumeurs, constitue un facteur de gravité. Catherine Gallou a réussi à délimiter plus précisément la zone où ce chromosome est muté, ce qui facilitera l'identification du gène impliqué.

\* Human Mutation, 1999.

# Elucider les mécanismes de formation de la polypose nasosinusienne



ESIP/DRLR

**Polypose sinusienne.** Les polypes (en violet), qui s'implantent sur les parois muqueuses, peuvent obstruer les cavités dans lesquelles ils se trouvent.

**L**a polypose nasosinusienne est une maladie inflammatoire chronique qui se traduit par le développement de multiples excroissances muqueuses, les polypes, dans les cavités nasales sinusiennes. Bien que bénigne, la polypose sinusienne est cependant très invalidante, car elle provoque une obstruction nasale permanente, des maux de tête, des éternuements et des écoulements, ainsi que, dans 80% des cas, une perte de l'odorat et du goût. Les mécanismes de cette maladie, qui frappe environ 4% des populations occidentales, sont très mal connus. L'intervention de facteurs de prédisposition génétique et de facteurs environnementaux est suspectée. «*L'évolution de la polypose, où alternent phases de poussées (favorisées, notamment, par les infections hivernales) et régressions spontanées, est très variable. Cette maladie s'apparente à l'asthme, et 40% des patients atteints de polypose présentent*

*d'ailleurs un asthme associé*», précise le Dr André Coste, du laboratoire Inserm U.492 de physiopathologie et thérapeutique respiratoire à la faculté de médecine de Créteil. «*La cortisone par voie locale inhalée et souvent l'ablation chirurgicale des polypes sont les seuls traitements efficaces.*»

Des causes encore obscures C'est sous sa direction que David Advenier a effectué, avec le soutien de la Fondation, son travail de recherche. Si les causes de la polypose restent obscures, on connaît mieux les mécanismes locaux de l'inflammation, le rôle majeur de certaines cellules, les polynucléaires éosinophiles, et celui d'un médiateur de l'inflammation, le TGF- $\beta$ 1, retrouvé en abondance dans les polypes. «*Nous émettons l'hypothèse que les polypes se forment par dysrégulation des mécanismes de réparation de l'épithélium, dans le cadre d'une réaction inflammatoire*

*localement entretenue. Pour tester cette hypothèse, nous avons développé un système original de culture de cellules épithéliales de polype. Ces cellules, nourries par leur pôle basal et exposées à l'air par leur pôle apical, se trouvent dans des conditions proches de celles de la muqueuse nasale.*» Le travail de David Advenier a consisté à établir un modèle de blessure de la couche de cellules cultivées *in vitro* et à mesurer la vitesse de fermeture de cette blessure. «*L'expérience, répétée sur des cultures issues de muqueuse nasale saine, a révélé que la cicatrisation était plus rapide avec les cellules de polype qu'avec celles de muqueuse saine. L'addition de TGF- $\beta$ 1 aux cultures accélère la vitesse de fermeture. Ces observations sont donc compatibles avec l'hypothèse d'une exagération du processus de cicatrisation*», explique le Dr Coste. Le travail d'investigation se poursuit avec, à terme, l'espoir de bloquer le développement des polypes.



# La thérapie génique pour lutter contre les rétinopathies pigmentaires

**L**es dégénérescences rétiniennes sont des causes majeures de cécité et touchent des millions de personnes dans le monde. En France, le financement public de la recherche n'est pas à la hauteur de cet enjeu de santé publique. Les organismes non gouvernementaux jouent donc un rôle fondamental», estime Marc Abitbol, directeur du Centre de recherche thérapeutique en ophtalmologie (Certo, hôpital Necker, Paris). Fidèle à sa vocation, la Fondation pour la Recherche Médicale a soutenu le Dr Abitbol à ses débuts. Et c'est avec son aide qu'Emeline Nandrot vient d'achever sa thèse au Certo, ouvrant de nouvelles perspectives pour le traitement de certaines formes de rétinites pigmentaires.

Dégénérescence des photorécepteurs  
Ces maladies héréditaires sont caractérisées par la dégénérescence des cellules visuelles réceptrices de la lumière : les photorécepteurs. Elles se manifestent par un défaut d'adaptation à l'obscurité et par un rétrécissement du champ visuel, pouvant évoluer vers une perte importante d'acuité visuelle. «On connaît une trentaine de gènes impliqués dans les rétinopathies pigmentaires», explique Emeline Nandrot, qui a identifié l'un d'entre eux, le gène c-mer, chez un modèle animal (rat RCS) – par la suite, l'implication de ce gène chez l'homme a également été démontrée. Pour comprendre le rôle du gène c-mer, il faut savoir que, chez les mammifères, les photorécepteurs possèdent un segment externe principalement constitué de disques contenant un pigment sensible à la lumière, la rhodopsine. Ces disques, qui sont continuellement renouvelés par la cellule, sont périodiquement «phagocytés», c'est-à-dire absorbés puis «digérés» par l'épithélium pigmentaire (couche de cellules tapissant la rétine).

Le gène c-mer intervient dans ce processus de phagocytose. Mais lorsqu'il n'est pas fonctionnel, cette phagocytose est abolie, des débris cellulaires s'accumulent et provoquent la dégénérescence des photorécepteurs. Pour restaurer la phagocytose chez le rat RCS, Emeline Nandrot a utilisé une méthode de thérapie génique. Cette restauration a d'abord été effectuée sur des cultures d'épithélium pigmentaire. Un plasmide – une petite molécule d'ADN circulaire – a servi de vecteur du gène «thérapeutique». Introduit dans les cellules déficientes en culture, il permet de restaurer leur fonction. Une autre méthode

## Restaurer les fonctions des cellules déficientes

de thérapie génique a été utilisée directement chez l'animal. Des liposomes, petites sphères lipidiques artificielles, ont servi de transporteur du gène. L'amélioration des fonctions visuelles est faible chez les animaux traités, mais l'étude histologique de la rétine montre que la structure des cellules ayant incorporé le gène normal est en grande partie préservée. Accueillie aujourd'hui en stage post-doctoral à l'université Cornell, aux Etats-Unis, Emeline Nandrot a passé le flambeau à d'autres chercheurs du Certo. Les travaux chez l'animal doivent être poursuivis avant d'envisager d'employer ces techniques chez l'homme...



Marie Requinot, Eric Dufour, Emeline Nandrot et Marc Abitbol se mobilisent contre les dégénérescences rétiniennes au Centre de recherche thérapeutique en ophtalmologie (Certo).

## Maladie rare : les dyskinésies ciliaires primitives

# La génétique lève le voile sur les DCP, peu connues du public

Des généticiens de l'hôpital Henri-Mondor, à Créteil, soutenus par la Fondation, ont identifié le premier gène impliqué dans des maladies respiratoires très rares, les DCP ou dyskinésies ciliaires primitives. Un progrès décisif pour établir un diagnostic précoce.

**L**es dyskinésies ciliaires primitives (DCP) sont peu connues du grand public. Et pour cause, elles sont extrêmement rares, touchant un individu sur 16 000. Ces maladies respiratoires se manifestent dès l'enfance par des symptômes tels que sinusites et bronchites à répétition et entraînent des altérations des poumons. Un médecin suédois nommé Afzelius découvre, au milieu des années 1970, que leur origine est loin d'être banale. «Ce médecin a en effet montré que les infections respiratoires étaient dues à une anomalie des cils présents à la surface des cellules des voies aériennes», explique le Pr Serge Amselem, qui anime une équipe de recherche de l'Inserm

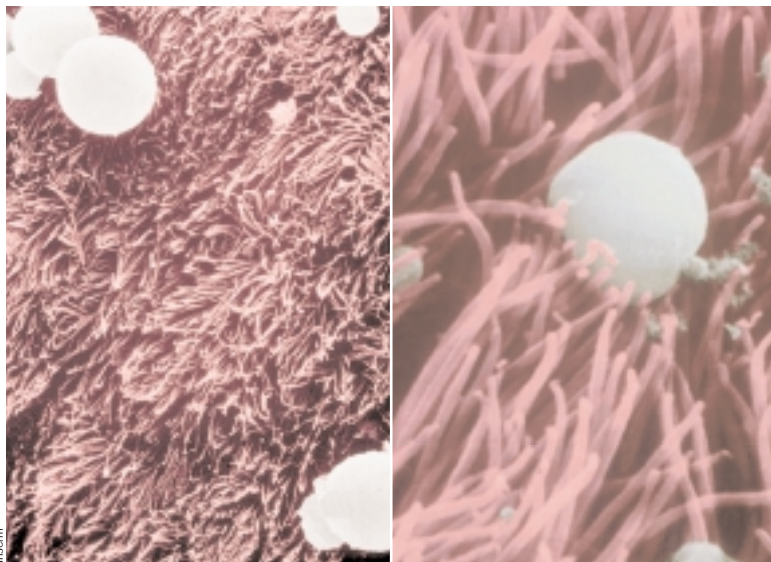
**À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif**

soutenue par vos dons et spécialisée dans la génétique des DCP à l'hôpital Henri-Mondor. «Or, ces cils, poursuit le chercheur, sont en première ligne pour assurer la défense de l'appareil respiratoire, en participant, par leur battement, à l'élimination des particules étrangères inhalées et piégées

dans le mucus respiratoire.» Aujourd'hui, seule l'analyse de la structure des cils au microscope électronique permet de poser clairement le diagnostic; une technique développée

à Créteil depuis une vingtaine d'années par le Dr Estelle Escudier, pédiatre et collègue du Pr Amselem. Face à des symptômes, somme toute, assez communs chez l'enfant, encore faut-il penser à ce diagnostic.

Kinésithérapie et antibiothérapie «D'autres observations apportent une aide supplémentaire, signale Serge Amselem. Les DCP sont des maladies génétiques touchant plusieurs personnes dans une même famille. De plus, dans la moitié des cas, on observe un situs inversus, c'est-à-dire une rotation inverse des organes – le cœur, en particulier, est situé à droite. Enfin, chez la plupart des hommes atteints de DCP, on constate une stérilité due à une immobilité du flagelle des spermatozoïdes, qui sert normalement à les propulser et dont la structure est voisine de celle des cils.» À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif susceptible de remédier définitivement à l'anomalie de structure des cils. Toutefois, on dispose de traitements palliatifs (kinésithérapie et antibiothérapie adaptée) qui permettent



Les cils qui tapissent les muqueuses des voies aériennes servent à évacuer les poussières vers l'extérieur. Ci-dessus, muqueuses du nez (à gauche) et de la trachée (à droite).





David Carr

Le Dr Estelle Escudier, Anne-Marie Bridoux et le Pr Serge Amselem, membres de l'équipe spécialisée dans la génétique des DCP à l'hôpital Henri-Mondor (Créteil).

de ralentir la destruction pulmonaire. «Et, surtout, avertit le Pr Amselem, plus tôt se fera la prise en charge, meilleures seront la fonction pulmonaire et la qualité de vie des patients.» D'où la nécessité d'un dépistage précoce. Si la détection des gènes défectueux représente une piste de recherche idéale, pour les chercheurs, tout le problème est précisément d'identifier les gènes responsables... Gaëlle Pennarun, jeune chercheur qui a bénéficié d'une aide de la FRM\* pour terminer sa thèse de doctorat dans l'équipe de Serge Amselem, encadrée par Bénédicte Duriez et avec l'aide d'Anne-Marie Bridoux, s'est intéressée à une microalgue appelée *chlamydomonas*. Une approche originale pour trouver les défauts génétiques à l'origine des DCP. Une équipe de scientifiques avait déjà observé que cette microalgue possède des flagelles ressemblant beaucoup aux cils des cellules respiratoires de l'homme. De surcroît, des mutants de cette microalgue

ont des flagelles qui sont rendus immobiles par des défauts de structure proches de ceux que l'on observe dans les cils des patients atteints de DCP. Et plusieurs gènes responsables de ces défauts sont connus chez *chlamydomonas*.

Une approche fructueuse «Nous avons recherché, explique Serge Amselem, certains de ces gènes chez l'homme, et testé si leur séquence est modifiée chez ces patients.» L'approche s'est révélée fructueuse. «Notre équipe a ainsi pu identifier le premier gène responsable de la maladie. Nommé *DNAI*, il code une protéine entrant dans la composition des cils.» Parmi tous les prélèvements testés, seuls ceux de deux patients portaient une anomalie dans une forme du gène *DNAI* : *DNAI1*. «Nous avons ainsi mis en évidence que ces affections ne sont pas provoquées par une seule anomalie génétique, mais par plusieurs. Selon la même approche, nous avons repéré deux autres gènes, *DNAI2* et *hPF20*, qui pourraient être

impliqués dans la maladie. Mais à ce jour, aucune anomalie dans ces gènes n'a été identifiée parmi les patients que nous suivons.» Pourtant, les chercheurs sont loin d'être découragés. D'une part, ces résultats négatifs n'excluent pas que les deux gènes *DNAI2* et *hPF20* puissent être en cause chez d'autres patients. Et d'autre part, les généticiens ont développé un nouveau système d'étude. «Nous utilisons des cultures de cellules ciliées respiratoires afin d'identifier les différents acteurs de la formation des cils», indique Serge Amselem. Etape clé pour décrypter les bases moléculaires des DCP. Si le chemin est encore long avant de comprendre tous les mécanismes de la pathologie, il n'empêche que l'identification du gène *DNAI1* permet déjà de réaliser des dépistages dans certaines familles à risque. Avancée décisive pour une prise en charge immédiate de l'enfant.

\* Dans le cadre d'un partenariat avec la Fondation Groupama.



Mireille Vautier

# Urgences, respect et assistance

Entretien avec GENEVIÈVE BARRIER, PROFESSEUR D'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION À LA FACULTÉ NECKER-ENFANTS MALADES, MEMBRE DU COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE.

La médecine d'urgence, en dépit des circonstances difficiles de son exercice, n'échappe pas aux règles légales qui s'appliquent aux autres domaines de la médecine. L'urgence ne doit pas conduire à la dépersonnalisation ou au manque de respect du malade ou du blessé. Le Pr Geneviève Barrier, ancienne directrice du Samu de Paris et membre du Comité consultatif national d'éthique, rappelle ces règles déontologiques et éthiques.

**E**n France, l'aide médicale urgente est une mission de service public dont l'organisation est strictement réglementée par des textes de loi depuis 1986. Cette mission doit assurer une écoute médicale permanente, déterminer et déclencher, dans le délai le plus rapide, la réponse la mieux adaptée à la nature des appels. Elle doit s'assurer de la disponibilité des moyens d'hospitalisation publics ou privés adaptés à l'état du patient, compte tenu du respect du libre choix, et faire préparer son accueil. Elle doit, enfin, organiser le transport dans un établissement public ou privé en faisant appel à un service ou à une entreprise de transport sanitaire et veiller à l'admission du patient. Les services destinés à cette tâche – le Samu (service d'aide médicale d'urgence) – sont localisés dans les CHU (centres hospitalo-universitaires) des départements et fonctionnent en permanence. L'enseignement de l'éthique des soins d'urgence relève donc bien de la mission des universitaires.



La tâche du Samu est vaste : en 1997, date du dernier bilan national, pas moins de 11 millions d'appels ont été reçus par les 98 Samu départementaux, parmi lesquels 600 000 cas graves ont justifié l'envoi d'un Smur (service mobile d'urgence et de réanimation). Le Samu intervient dans les accidents de la voie publique (170 000 à 180 000 blessés par an en France), en réanimation néonatale (43% des transports du Smur pédiatrique à Paris) et, bien sûr, lors d'attentats ou de catastrophes, en collaboration avec les pompiers et les médecins militaires.

### Une demande sociale croissante

Si le rôle du Samu semblait limité, selon son décret fondateur, au traitement des urgences médicales graves, il s'est étendu, en dix ans, à une demande de permanence de soins, à l'urgence sociale et à la demande de renseignements divers relevant plus d'une mission de «bon samaritain». Rien que sur Paris, le nombre d'appels a ainsi été multiplié par 3,5 entre 1990 et 1999.

## «Si ni la loi ni les règlements ne guident le praticien, la réflexion éthique s'impose.»

Pourtant, sur la même période, le nombre de dossiers médicaux traités a simplement doublé, passant de 53 000 à 108 300. Mais nombre des appels reçus relèvent de détresses sociales ou psychologiques, qu'il convient de traiter, mais qui ne sont pas du ressort initial du Samu.

L'action médicale est soumise depuis toujours à des principes éthiques, comme en témoigne le serment d'Hippocrate : principe d'autonomie (consentement du patient et respect de sa vie privée), principe de bienfaisance (rapport bénéficieux du traitement), principe d'innocuité

### Les Samu, une organisation efficace

Dirigés par des anesthésistes-réanimateurs, les Samu sont chargés de recevoir et de traiter les appels du public. Les appels sont reçus d'abord par les permanenciers auxiliaires de régulation médicale, ou «Parm», secrétaires médicaux très spécialement formés à une technique de communication rapide et efficace qui, après avoir recueilli les renseignements d'état civil et le motif d'appel, transmettent celui-ci au médecin régulateur, pivot du système. Ce dernier, après avoir établi un premier diagnostic, élaborera la stratégie thérapeutique : ce peut être un simple conseil, l'envoi d'un médecin sur place, l'envoi d'une ambulance ou, dans les cas les plus graves, l'envoi d'un service mobile d'urgence et de réanimation (Smur), ambulances dotées d'un matériel très perfectionné.

(sécurité du patient) et principe de justice (égalité de traitement pour tous les patients).

### Un vide juridique paradoxal

Ces principes s'appliquent dans tous les cas sauf... en urgence. Toutes les règles nationales ou internationales comportent presque toujours la restriction «sauf urgence» ! Si ni la loi ni les règlements ne peuvent guider le praticien dans le domaine de l'urgence, la réflexion éthique s'impose. Information du malade et recueil du consentement, secret médical et nouvelles technologies de transmission de l'information sont les principaux défis de cette nouvelle approche de la médecine. La médecine d'urgence est, en effet, sujette à une contradiction essentielle : comment garantir le respect du secret médical alors qu'il faut communiquer en urgence des données médicales ? Cette transmission, qu'elle passe par les nouvelles technologies (télétransmission électronique des dossiers médicaux), ou bien qu'elle s'opère sous l'œil des médias, comme c'est le cas

lors d'accidents ou de catastrophes, comporte un risque évident de violation de la vie privée. Des garde-fous existent. Il s'agira, par exemple, concernant la circulation des cartes à puce de nature médicale, d'admettre que le patient a le droit de connaître le contenu exact de la carte qu'il porte sur lui. Cette décision de la Cnil (Commission nationale informatique et libertés) implique que le contenu de la carte puisse ne pas être complet, qu'un diagnostic non révélé, par exemple, n'y figure pas, et le médecin doit accepter cette idée. Mais qu'en est-il de la médiatisation extrême de certains accidents graves de circulation, de catastrophes naturelles ou d'actes de violence ? Cette médiatisation, qui conduit à une violation du secret professionnel au nom d'un «droit de savoir», doit être stigmatisée. Les médecins doivent protéger les blessés contre toute violation de leur vie privée. En médecine d'urgence, le secret s'impose d'autant plus que l'information du malade est impossible ou fragmentaire et que son consentement est impossible et empêché...



**Geneviève Barrier** est professeur d'anesthésie-réanimation à la faculté Necker-Enfants Malades. Elle a été chef du service d'anesthésiologie de l'hôpital Necker-Enfants Malades et directrice du Samu de Paris. Ancienne vice-présidente du Comité consultatif national d'éthique, elle est l'auteur de plusieurs rapports sur les urgences et a dirigé le groupe de recherche biomédicale au ministère de la Santé. Elle est officier de la Légion d'honneur et commandeur de l'ordre national du Mérite.



**Vous faire découvrir nos actions d'information, nos partenaires presse et entreprise, partager l'enthousiasme des bénévoles des comités régionaux pour réunir donateurs et chercheurs autour et en faveur de la FRM. Etre ensemble pour mieux encourager la recherche et mieux se connaître. Tels sont les objectifs de cette rubrique, qui, chaque trimestre, nous réunit autour de quelques temps forts. Rejoignez-nous...**

## Récompenses

# Grand prix 2002 de la Fondation pour la Recherche Médicale

Le 23 avril 2002, le grand prix de la Fondation pour la Recherche Médicale a été décerné au professeur Jacques Glowinski pour ses travaux majeurs dans le domaine des neurosciences. Le jury, présidé par le professeur Jean-François Delfraissy, a ainsi illustré l'intérêt constant que la Fondation pour la Recherche Médicale porte depuis sa création aux maladies du cerveau.

**J**acques Glowinski participe depuis plus de quarante ans aux avancées des connaissances sur la neurotransmission et sur les mécanismes d'action des substances psychotropes, des recherches qui ont un impact majeur dans le traitement et la compréhension de maladies psychiatriques (psychoses, dépression, schizophrénie...) ou neurologiques (maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer ou la sclérose en plaques...). Titulaire de la chaire de neuropharmacologie du Collège de France, directeur de l'unité 114 de l'Inserm, Jacques Glowinski est également administrateur du Collège de France et membre

de l'Académie des sciences. Chercheur de renommée internationale, il a en outre formé, au sein de son laboratoire, un très grand nombre de chercheurs, aussi bien français qu'étrangers. Ses travaux sur les mécanismes de la transmission des neuromédiateurs, ces substances chimiques qui transmettent l'information entre les cellules du cerveau, ont notamment permis de mettre en évidence la réactivité des neurones dopaminergiques aux stimulations sensorielles. Ces travaux ont également permis de démontrer l'importance des échanges entre les divers types de cellules cérébrales pour la différenciation et la fonction des neurones.



Le Pr Glowinski, récompensé pour les travaux qu'il mène depuis plus de quarante ans sur les maladies du cerveau.



## Les présidents changent, les comités restent...

Le 5 juin dernier, l'un des plus anciens comités régionaux de la Fondation pour la Recherche Médicale – celui de l'Orléanais – a changé de président.

*«Le fait pourrait paraître banal, mais il n'en est rien. En effet, trouver dans une équipe de bénévoles une personnalité qui accepte de prendre en charge l'animation d'un comité n'est déjà pas chose facile. Mais que cette opération se répète plusieurs fois dans le temps*



DR  
De gauche à droite : M<sup>me</sup> Fuhrmann, M<sup>me</sup> Crevel-Gaufroy, M<sup>me</sup> Caillaud, M. Dupuy-Denus, M. Monsigny et M. Pételaud.

*et dans les meilleures conditions, c'est encore plus exceptionnel!»,* indique Jean-François Pételaud, coordinateur des comités régionaux de la FRM. Hommage soit donc rendu à Isabelle Crevel-Gaufroy, qui vient de passer les rênes du dynamique comité orléanais au professeur Michel Monsigny. La FRM lui apporte tous ses encouragements et son soutien pour mener à bien l'important programme d'actions que s'est fixé ce comité pour les mois à venir, à commencer par sa participation à la Semaine de la santé d'Orléans en novembre, en accueillant «L'os vivant», une exposition coproduite par la FRM.

### Erratum

Une erreur s'est glissée dans le précédent numéro de *Recherche & Santé* (n° 91). Pages 34 et 36, sous les titres des tableaux (Compte d'emploi des ressources et Bilan après affectation du résultat 2001), il fallait lire «en milliers d'euros» et non «en euros».

## Des partenaires exemplaires !

La Fondation pour la Recherche Médicale se félicite de pouvoir compter sur des partenaires fidèles qui, par leur action, démontrent une adhésion forte à la cause qu'elle soutient. C'est ainsi que deux organismes du réseau des caisses d'assurance maladie des professions indépendantes – la CMR (caisse maladie régionale) des commerçants et industriels d'Ile-de-France et la CMR de la batellerie – ont contribué à financer des programmes de recherche fondamentale ou appliquée pour un total de 228 200 euros depuis 1998.

*«Si l'action de ces deux caisses d'assurance maladie s'inscrit dans la solidarité vis-à-vis de ses adhérents, elle prend un sens citoyen supplémentaire qu'il convient de saluer. L'indispensable complémentarité de l'action sociale et le soutien à la recherche ne sont pas absents des préoccupations de nos partenaires»,* souligne Serge Rey, responsable des partenariats entreprise de la Fondation. *«Financer la recherche, n'est-ce pas prendre une assurance sur les risques auxquels chacun d'entre nous peut être confronté? Travailler sur le moyen et le long terme, c'est assurer le mieux-être des générations futures et contribuer ainsi à l'intérêt général. Tous ces aspects ont été parfaitement intégrés dans ce partenariat exemplaire qui s'appuie sur une confiance réciproque»,* ajoute-t-il.

La caution scientifique apportée par la Fondation pour la Recherche Médicale et son approche pluridisciplinaire ont incité ces deux partenaires à soutenir les chercheurs dans leur lutte contre la maladie. La Fondation se devait de les remercier.



Assurance Maladie  
des Professions Indépendantes

## Obésité, diabète : même combat !

En France, plus d'un million d'enfants sont obèses, et les deux tiers le seront une fois adultes. Comme l'obésité, le diabète est en constante augmentation en France et dans le monde ; on parle même d'épidémie de diabète. Bien sûr, l'allongement de l'espérance de vie n'est pas étranger à cette augmentation, mais une alimentation déstructurée et riche en graisses, source de surpoids et d'obésité, ainsi qu'une sédentarité accrue favorisent plus sûrement l'apparition du diabète dès lors qu'existe un terrain familial favorable. Même s'il existe plusieurs types de diabètes (notamment diabète de type 1 et de type 2), la caractéristique commune est l'augmentation chronique du taux de glucose dans le sang avec, à terme, des complications graves.

Des experts de renommée internationale répondront aux questions du public sur ce vaste sujet dans un «Café de la rotonde \*» exceptionnel, animé par Marie-Odile Monchicourt.

Il aura lieu le mercredi 13 novembre 2002, de 18 h à 20 h, au palais de la Découverte.

*Renseignements et inscriptions :*  
Palais de la Découverte,  
avenue Franklin-D.-Roosevelt, 75008 Paris.  
Inscriptions par fax au 01 40 74 86 00,  
ou par e-mail : [diabete@palaisdecouverte.fr](mailto:diabete@palaisdecouverte.fr)

\* Un débat coorganisé par le palais de la Découverte, le Centre d'études et de documentation du sucre (Cedus) et la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), en partenariat avec le magazine *Top Santé*.

## Rencontre

# De Polytechnique à la recherche médicale, une vocation atypique

La contribution de médecins de haut niveau est une nécessité évidente de la recherche médicale. Cependant, des compétences situées en dehors des champs de la médecine sont parfois nécessaires.

Diplômé de l'École Polytechnique, François-Xavier Alario met son savoir-faire au service de l'étude des troubles du langage, l'aphasie.

**L'École Polytechnique n'a pas spécialement pour vocation de conduire à la recherche médicale, pourquoi avoir fait ce choix ?**

François-Xavier Alario : Effectivement, l'École Polytechnique ne mène généralement pas à la recherche médicale, mais elle peut y mener aussi, puisque de nombreuses disciplines scientifiques y sont enseignées. À l'époque où je faisais mes études, environ un quart des élèves se destinait à la recherche, et l'École les encourageait dans ce sens. En ce qui me concerne, mon intérêt pour l'étude du langage s'est révélé en suivant les cours de sciences cognitives dispensés à l'École. Cette discipline s'intéresse au fonctionnement du cerveau et au comportement des «machines intelligentes». J'avais l'impression, aujourd'hui confirmée, qu'elle permettait d'expliquer nos comportements par une approche scientifique.

Aujourd'hui, lorsque je vais dans les congrès, je rencontre des chercheurs qui, comme moi, travaillent dans le domaine des sciences cognitives, et qui peuvent avoir des profils très différents (médecins, psychologues, neurobiologistes, ingénieurs, etc.). C'est très bien, cela enrichit les échanges !

**Quel a été votre parcours de recherche jusqu'à présent ?**

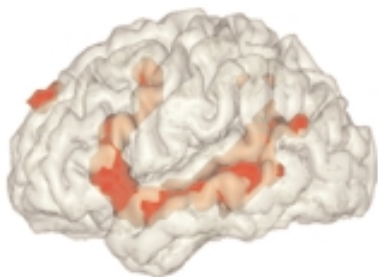
F.-X. A. : J'ai effectué une thèse de sciences cognitives au laboratoire de psychologie expérimentale du CNRS à l'université de Paris-V. Je m'intéressais aux mécanismes de production du langage. En observant des personnes sans aucun trouble, j'ai pu étudier le système de mémoire mis en jeu et la façon dont le cerveau sélectionne les mots au cours d'un acte simple, comme nommer un objet. J'ai ensuite voulu m'intéresser aux personnes aphasiques, c'est-à-dire souffrant de troubles du langage. C'est pourquoi je suis parti aux États-Unis, dans un laboratoire de l'université de Harvard, à Cambridge, afin de parfaire ma formation. Les patients que nous étudions avaient, pour la plupart, subi un accident vasculaire cérébral. En analysant différents cas, nous avons pu contribuer à mieux comprendre les différences existant dans la sélection des mots à l'oral et à l'écrit.

**Cette formation post-doctorale est un passage obligé pour devenir chercheur, mais le retour en France se révèle parfois difficile. Comment cela s'est-il passé dans votre cas ?**

F.-X. A. : J'ai contacté l'unité de neuro-imagerie cognitive à Orsay, que je connaissais. Cette équipe travaille sur l'aphasie et l'imagerie cérébrale des processus cognitifs, dont le langage. Ces sujets n'étant pas très éloignés de mes préoccupations, nous nous sommes mis d'accord sur un programme de recherche et nous avons cherché un financement qui permette mon retour. Ce moment était déterminant pour moi. J'ai heureusement pu bénéficier d'une «aide au retour»\* de la Fondation pour la Recherche Médicale et, ainsi, j'ai pu quitter les États-Unis et rentrer en France. Il existe très peu d'organismes qui financent ce genre d'aide, c'est pourquoi je suis très reconnaissant à la FRM et, à travers elle, je remercie tous ses donateurs.

**Quelle est votre situation aujourd'hui, et vers quelles thématiques allez-vous diriger vos recherches ?**

F.-X. A. : Je garde un statut de post-doctorant pour un an, ce qui correspond à la période financée par la Fondation pour la Recherche Médicale. Tout en poursuivant mes travaux, je me suis présenté en cours d'année aux concours de recrutement de l'Inserm et du CNRS et j'en attends les résultats.



IRM fonctionnelle pour visualiser les zones du cerveau impliquées dans le langage.





DR

François-Xavier Alario a choisi, après des études à Polytechnique, de se consacrer à la recherche médicale sur l'aphasie, ou troubles du langage.

Côté recherche, après avoir étudié la production de mots simples, je m'intéresse actuellement à la façon dont le cerveau procède pour assembler les mots, les agencer, les accorder entre eux à l'intérieur de phrases. L'étude porte à la fois sur des sujets normaux et sur des sujets aphasiques dont les troubles affectent, cette fois, la construction de phrases. Nous analyserons également par imagerie (IRM fonctionnelle) les aires cérébrales qui sont impliquées dans cette fonction du langage. Les deux approches, psycholinguistique et d'imagerie fonctionnelle, viendront donc se compléter.

**À votre avis, en quoi votre formation à Polytechnique peut-elle enrichir les travaux de recherche de l'équipe que vous venez de rejoindre ?**

F.-X. A. : Mon expertise se situe avant tout dans le domaine

de la psychologie cognitive et de la neuropsychologie. Mais mes études à l'École Polytechnique demeurent très importantes : elles m'ont, en effet, donné une formation essentielle pour le raisonnement scientifique. En ce qui concerne l'imagerie médicale, par exemple, si je ne comprends pas tout le fonctionnement de la technologie, j'ai, en revanche, probablement plus de facilités que d'autres à communiquer avec les spécialistes pour établir des stratégies optimales de recherche.

**Sur quelles applications thérapeutiques peuvent déboucher les résultats de vos recherches ?**

F.-X. A. : Par exemple, chez des patients qui présentent une tumeur au cerveau et qui doivent subir une ablation chirurgicale, nos travaux permettront de définir

si les zones concernées impliquent le langage et avec quel niveau de gravité. Il faut, en effet, savoir que les troubles du langage peuvent avoir un retentissement important sur la vie sociale. Du fait de leurs difficultés à communiquer, les personnes aphasiques peuvent parfois donner l'impression de souffrir d'un retard mental, alors qu'en réalité leur raisonnement n'est en rien affecté, seule la fonction du langage l'est. Il est donc important d'établir un jugement à valeur prédictive, qui entrera en ligne de compte dans la décision des médecins. Dans l'avenir, il n'est pas exclu que l'on puisse influencer la régénération de zones cérébrales lésées, mais beaucoup de chemin reste encore à parcourir.

*\* La Fondation pour la Recherche Médicale a été la première à créer ce type d'aide.*

## Rencontres

# Partage d'aventure aux Journées de la Recherche Médicale

Les premières Journées de la Recherche Médicale ont eu lieu du 24 septembre au 3 octobre, dans neuf grandes villes de France. Pensées comme un moment de rencontre entre chercheurs et donateurs, elles ont permis d'expliquer les maladies liées à l'âge et de mieux faire comprendre le travail des chercheurs.

**Y**ves Agid, chef du service de neurologie à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris, et président du conseil scientifique de la Fondation pour la Recherche Médicale, voit ces Journées comme un trait d'union entre le monde de la recherche et le public. «*Les Journées de la Recherche Médicale ont contribué à raffermir ce lien en permettant de nombreux échanges entre les chercheurs et les donateurs*», résume-t-il. Les premiers ont pu expliquer leur métier, donner des informations, tracer des perspectives encourageantes. Les seconds ont pu comprendre à quel point les chercheurs sont des êtres de chair et de cœur et que leur activité ne peut se passer de la générosité des donateurs.

Une marraine attentive  
«*Ces Journées contribuent à faire changer l'image du chercheur, note Yves Agid. Il faut faire comprendre qu'aujourd'hui il travaille en équipe*



DR  
Marlène Jobert, marraine des Journées.

*et que son activité se rapproche de plus en plus à la fois de celle d'un artiste et de celle d'un chef d'entreprise.*» Pour la comédienne Marlène Jobert, qui a parrainé cette année les premières Journées de la Recherche Médicale, «*la maladie finit toujours par nous rattraper, ne serait-ce qu'à travers ceux que nous aimons, conjoints, parents, amis...*»

Et de poursuivre : «*Des drames familiaux, comme nous en connaissons tous, m'ont donné envie de m'impliquer dans le combat des chercheurs, pour la santé, pour la vie... J'ai alors rencontré les responsables de la Fondation pour la Recherche Médicale. J'ai aimé le sérieux et la force de leur engagement, ainsi que l'efficacité de leur action. Et j'ai décidé de me joindre à eux.*» Hélène Cardin, Michel Cymes et Laurent Romejko ont également apporté leur talent pour animer de nombreux débats. À travers cette manifestation, la FRM a souhaité faire prendre conscience au grand public que ses dons sont des accélérateurs de découvertes. «*Et c'est un véritable événement pour la FRM, qui, depuis une dizaine d'années, s'est montrée discrète à l'égard du public. Dans les années 1970 et 1980, elle avait déjà mené de grandes campagnes d'appel aux dons parrainées par des personnalités telles que Pierre Bellemare ou Yves Montand. Aujourd'hui, la FRM a décidé de renouer avec des campagnes de sensibilisation du public*», synthétise Philippe O'Rorke, directeur des ressources de la FRM. «*Les chercheurs estiment logiquement qu'ils ont une dette envers la FRM et ses donateurs, rajoute Yves Agid, d'autant que la FRM finance des champs de recherche dans lesquels les institutions de recherche (Inserm, CNRS, universités, CEA, etc.) n'investissent que très peu.*»

## L'AP-HP, avec la Fondation

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) est un établissement public de santé, relevant de la Ville de Paris, qui assure des missions d'enseignement, de soins, de recherche médicale, de prévention, d'éducation à la santé et d'aide médicale urgente. Avec ses 39 hôpitaux ou

groupes hospitaliers, elle s'est engagée aux côtés de la FRM en tant que partenaire des Journées. Ainsi, certains médecins de l'AP-HP, référents médicaux dans leur spécialité, ont participé à des débats sur les maladies cardio-vasculaires ou neurodégénératives, l'obésité, le diabète et l'ostéoporose.



Du 24 septembre au 3 octobre 2002, partout en France, les chercheurs sont allés à votre rencontre pour vous expliquer concrètement l'avancée de leurs travaux, leurs projets et leurs espoirs.

Aujourd'hui, vous pouvez poser les questions qui vous préoccupent sur les maladies liées à l'âge en téléphonant à «Allô Recherche Médicale».

► N° Indigo 0 820 09 10 11

0,118 € TTC/MIN



**Les Journées**  
de la Recherche Médicale  
Du 24 septembre au 3 octobre 2002

FONDATION  
RECHERCHE  
MÉDICALE  
Découvrir pour guérir

**Les plus grands chercheurs  
répondent à toutes vos questions.**

**CHERCHEURS, DONATEURS,  
TOUS ACCÉLÉRATEURS DE DÉCOUVERTES MÉDICALES**

**Paris 24 septembre**

> **Objectif cœur : tout neuf à tout âge ?**

Les pistes de recherche prioritaires.

**27 septembre**

> **La vie à pleins poumons**

Prévenir et guérir les maladies pulmonaires.

**30 septembre**

> **Viellissement du cerveau :  
l'espoir en tête !**

Les pistes thérapeutiques, la dimension humaine.

**1<sup>er</sup> octobre**

> **Combattre les maux du XXI<sup>e</sup> siècle :  
obésité, diabète, ostéoporose**

La recherche progresse.

**Lyon 24 septembre**

> **Cancers : prévenir, soigner, guérir**

Sein, poumon, côlon, prostate, peau...,  
une maladie aux multiples facettes.

**Marseille 25 septembre**

> **Quand le cerveau vieillit :**

**les énigmes à résoudre**

Alzheimer, Parkinson, troubles de la mémoire...

**Strasbourg 26 septembre**

> **Progrès de la génétique : enfin l'espoir ?**

Les nouvelles armes de diagnostic et de traitement  
contre les maladies liées à l'âge.

**Montpellier 27 septembre**

> **Voir et entendre : avec les années,  
ne rien perdre de la vie**

Quels espoirs thérapeutiques pour les maladies  
de la vue et de l'ouïe ?

**Nice 28 septembre**

> **La peau : l'éternelle jeunesse ?**

Mieux comprendre, prévenir et traiter  
le vieillissement de la peau.

**Toulouse 30 septembre**

> **Croquer la vie et préserver ses artères !**

Maladies vasculaires et hygiène de vie.

**Lille 2 octobre**

> **Ne plus avoir l'âge de ses artères !**

Facteurs de risque, prise en charge et nouveaux  
axes de recherche de l'athérosclérose.

**Nantes 2 octobre**

> **Greffes et transplantations :  
et la vie continue !**

Remplacer un organe, pourquoi, comment ?



Pour Yves Agid, les Journées ont permis de resserrer les liens entre chercheurs et donateurs.

#### Favoriser le débat

À travers ces Journées, la FRM poursuit deux objectifs : répondre à la demande croissante du public d'information sur l'avancée de la recherche médicale et trouver de nouveaux donateurs pour continuer à financer les équipes de chercheurs. Un programme original a donc été élaboré pour favoriser la rencontre du public avec les chercheurs.

«Il nous fallait éviter ce que l'on pourrait appeler "le syndrome du colloque scientifique", c'est-à-dire des conférences où les chercheurs se retrouvent entre chercheurs», ajoute Philippe O'Rorke. Avec les maladies liées à l'âge, la FRM a choisi un thème au cœur des préoccupations du public comme fil conducteur des débats de l'édition 2002 des Journées de la Recherche Médicale.

Les chercheurs ont plus particulièrement présenté leurs découvertes et leurs espoirs concernant les maladies neurodégénératives (maladies d'Alzheimer et de Parkinson, sclérose en plaques...), les maladies cardio-vasculaires, l'athérosclérose et les cancers

(cancers colorectal, du sein, du poumon, de la prostate, de la peau...), l'obésité et le diabète, les troubles de la vue et de l'audition, l'ostéoporose. Ils ont également pu expliquer les répercussions de leurs travaux sur le traitement de nombreuses maladies ou sur le qualité de vie du patient. Neuf villes ont été choisies pour accueillir ces rencontres ouvertes à tous : Paris, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nice, Toulouse et Strasbourg.

Des partenaires très actifs  
Chaque fois que cela était possible, les réunions ont été organisées dans des lieux insolites : le parc Chanut, à Marseille, l'Embarcadère, à Lyon ou le théâtre des Bouffes-Parisiens, à Paris. «Nous avons pris soin de rendre l'échange entre la salle et les chercheurs le plus vivant possible en travaillant sur une véritable scénographie incluant du son, des images, de la vidéo», poursuit Philippe O'Rorke. Partout en France, des centres de recherche médicale ont tenu à compléter le dispositif en organisant visites, forums, journées portes ouvertes, etc. L'impact de chaque journée a en outre été très largement amplifié par des messages radio et par le travail de nombreux partenaires de la FRM : Auchan, Lissac, la Matmut, Radio France, Top Santé, La Vie, les municipalités, les universités, les CHU-CHR, etc. En tant qu'entreprise responsable et acteur socio-économique, le groupe Auchan s'est toujours impliqué dans son environnement local. «Portées par les hypermarchés, les responsabilités citoyennes se concrétisent le plus souvent par une mobilisation des salariés pour répondre à des situations d'urgence nationale ou internationale, pour apporter leurs compétences localement ou s'associer à des opérations nationales de solidarité», explique Alain Reners, responsable mécénat Auchan France. C'est dans

ce cadre qu'Auchan a mobilisé ses 118 hypermarchés en faveur de la FRM. Les magasins de l'enseigne ont ainsi distribué plus de 400 000 dépliant destinés à annoncer ces Journées et à soutenir la recherche. «Auchan et ses salariés espèrent que ce soutien logistique a permis de sensibiliser le plus grand nombre de Français à une cause qui est chère à chacun : la santé», rapporte le responsable mécénat. «En outre, depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2002, un numéro indigo Allô Recherche Médicale, 0820 09 10 11, est ouvert pour aider le public à trouver des réponses aux questions qu'il se pose sur la recherche médicale. La plate-forme d'information téléphonique continuera à fonctionner jusqu'à la fin de l'année 2002», rappelle Philippe O'Rorke, qui se veut optimiste. «Même s'il est encore trop tôt pour dresser le bilan de ces Journées, nous pensons d'ores et déjà les reconduire l'année prochaine», conclut-il.

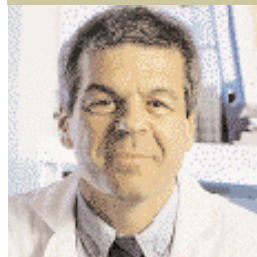
#### Pour en savoir plus et aider la recherche médicale :

- appelez le numéro indigo Allô Recherche Médicale, 0820 09 10 11\* ;
- consultez le site [www.frm.org](http://www.frm.org) et faites un don en ligne, rubrique «Aidez la recherche» ;
- envoyez directement un don à la Fondation pour la Recherche Médicale, 54, rue de Varenne, 75335 Paris Cedex 07.

\* 0,118 euro TTC/min.







Luc Benevise

Le **Pr Philippe Chanson**, du service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction au CHU Bicêtre, vous 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.

## Que sont les porphyries? Quel traitement peut-on proposer? I. M. 75014

C'est l'hémoglobine des globules rouges qui assure le transport de l'oxygène dans l'organisme. Pour cela, elle nécessite la présence d'un constituant essentiel appelé «hème». Dans les porphyries, des maladies métaboliques, l'enzyme qui participe à la fabrication de cet hème est déficiente. Ce défaut aboutit à l'accumulation plus ou moins importante dans l'organisme de précurseurs de l'hème. Les porphyries sont des maladies qui se rencontrent plutôt chez l'adulte. La plupart sont d'origine héréditaire. La manifestation clinique principale des porphyries est la photosensibilité cutanée, observée dans les porphyries à accumulation de porphyrines. Ces porphyrines sont activées par la lumière ultra-violette (UV-B), ce qui provoque la génération de radicaux oxygénés qui abîment la peau. Les manifestations neurologiques se voient plutôt dans les porphyries caractérisées par l'accumulation des précurseurs des porphyrines comme l'acide delta-amino-lévalinique (ALA) et le porphobilinogène. Il existe trois grands types de porphyries. La plus

fréquente est la porphyrie aiguë intermittente, due au déficit d'environ la moitié de l'enzyme PBG-désaminase. La majorité des sujets atteints de ce déficit ne présente pas de symptômes. Mais, lorsque ceux-ci surviennent, ils se manifestent avant la puberté et récidivent rarement dans la vie adulte. Les manifestations cliniques sont marquées, durant quelques jours, par des douleurs abdominales violentes et diffuses, des crampes, des palpitations, une hypertension et, parfois, des nausées. Ces «attaques» sont déclenchées par des facteurs hormonaux (certaines périodes du cycle menstruel) ou la prise de médicaments comme les barbituriques et les sulfamides. Des atteintes des nerfs périphériques peuvent aussi être observées. Le traitement des crises aiguës nécessite la perfusion intraveineuse de glucose et d'hème associés à des antalgiques. Pour éviter la récurrence, on s'abstient de prendre des médicaments dont on sait qu'ils sont à l'origine des crises. Il est également utile de rechercher s'il n'existe pas d'autres cas, dans la famille, chez qui on contre-indiquera la



Christophe Miller/Barcel

**Porphyrie cutanée tardive** : apparition de bulles sur le dessus des mains.

prise de ces médicaments. La deuxième porphyrie la plus fréquente est la porphyrie cutanée tardive. Elle est due à un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase hépatique. Elle touche surtout l'homme. Elle se manifeste par une photosensibilité cutanée avec l'apparition de vésicules et de bulles sur le visage, le dessus des mains et des pieds, les avant-bras et les jambes. La peau exposée au soleil devient friable et les traumatismes mineurs favorisent l'apparition de bulles. Le traitement repose sur des saignées. On conseille aux patients d'arrêter la prise d'alcool. Parfois, un traitement par chloroquine à faible dose peut être également utile. La dernière des porphyries fréquentes est la protoporphyrine érythro-

poïétique. Il s'agit d'une affection autosomique dominante en rapport avec un déficit en ferrochélatase. Les manifestations sont essentiellement cutanées, débutant dans l'enfance. Quelques minutes après une exposition au soleil, une sensation de brûlure, de prurit, un érythème et un œdème surviennent. Cet œdème peut être diffus. Les vésicules ont tendance à être dures. La peau est friable. Le traitement repose sur le bêta-carotène (vitamine A). Toutes ces porphyries sont diagnostiquées par des examens de laboratoire qui permettent de doser les précurseurs de l'hème et des porphyrines dans les urines ou dans le sang en fonction de l'orientation diagnostique.

## Quels sont les traitements possibles de la dégénérescence maculaire liée à l'âge? E. G. 69100

**P**roblème principal lié au traitement de cette maladie (DMLA) : l'ignorance de sa cause (cf. *Recherche & Santé* n° 91, p. 38). Une atteinte multifactorielle est à l'origine de la mort des photorécepteurs. Parfois, un terrain génétiquement favorable est impliqué, mais des phénomènes environnementaux sont également retrouvés. Pourtant, il n'existe actuellement aucun traitement spécifique pouvant empêcher la survenue d'une DMLA. Les thérapies envisageables dans la prise en charge de cette affection sont de trois ordres, préventif, curatif, en stoppant l'évolution de la maladie et en restaurant la fonction visuelle, et enfin palliatif, en compensant le déficit sensoriel. Un traitement préventif est difficile à proposer, et seuls des conseils hygiéno-diététiques issus de grandes études de population peuvent

être prodigués. En dehors de l'âge et de l'hérédité, le seul facteur de risque identifié est le tabagisme. Une autre étude démontre que les personnes ayant un régime alimentaire riche en matières grasses ont un risque accru de DMLA. Enfin, l'absorption régulière d'alcool augmenterait sensiblement le risque de DMLA atrophique précoce. On comprend alors l'importance des facteurs extérieurs agissant sans expression clinique pendant, sans doute, plusieurs dizaines d'années. Il s'agit d'éviter les éléments reconnus comme favorisant la survenue des lésions rétinienne ou de compléter son alimentation en facteurs vitaminiques, oligo-éléments et éléments nutritifs vasoprotecteurs, vasodilatateurs ou antioxydants adaptés. Sur le plan curatif, seuls des traitements stabilisant certaines

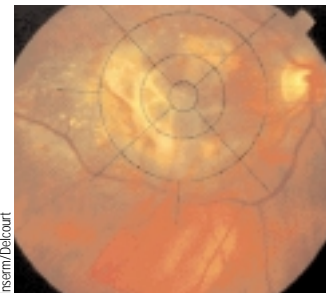
lésions des formes néovasculaires sont appliqués en pratique quotidienne. Plusieurs techniques peuvent être proposées :

- **la photocoagulation au laser.** Elle permet de détruire les néovaisseaux par une brûlure localisée. Ce traitement est surtout réservé aux formes visibles de la DMLA humide, car les néovaisseaux doivent être totalement détruits, sinon il y a un risque d'aggravation et d'accélération des lésions. Il est donc quasiment impossible avec cette méthode de traiter les formes occultes;
- **la radiothérapie externe.** Le principe utilisé est celui de la destruction des cellules en phase de développement rapide. En irradiant très précisément la rétine, on entraîne un arrêt ou une diminution de la prolifération des néovaisseaux. Mais les lésions causées par ce traitement sur le tissu rétinien sain peuvent

être considérables, et la marge de manœuvre entre la dose thérapeutique et le surdosage est très faible. Ce traitement comporte également des effets secondaires, comme la survenue d'une sécheresse oculaire ou l'apparition d'une cataracte. La radiothérapie peut donc être considérée comme une voie de recherche clinique qui doit encore faire la preuve de son efficacité.

**Dr O. Roche**

À suivre : dans le prochain numéro de *Recherche & Santé*, les traitements de la DMLA par thérapie photodynamique et par thérapie transpupillaire.



Fond d'œil montrant une DMLA.

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



Quatre numéros par an pour 9,15 €. Vous pouvez ainsi faire le point sur les dernières avancées de la recherche médicale et sur ses applications thérapeutiques futures. (Tirage : 245 500 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 1000 visiteurs par jour.)

Les fonds recueillis par la Fondation pour la Recherche Médicale sont attribués par son conseil scientifique. Celui-ci est composé de 26 chercheurs de très haut niveau, représentant un grand nombre de disciplines et élus par la communauté scientifique française. L'existence de ce conseil vous donne la garantie que votre don sera toujours utilisé en toute impartialité, là où il est le plus profitable pour la recherche et la lutte contre toutes les maladies.



**Pr Yves Agid**  
Président du conseil scientifique  
Neurologie - Psychiatrie  
Fédération de neurologie  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière - Paris



**Pr Philippe Sansonetti**  
Vice-président du conseil scientifique  
Microbiologie - Maladies infectieuses  
Inserm U.389 - Institut Pasteur - Paris



**Dr Christian Bonnerot**  
Biologie cellulaire - Immunologie  
Inserm U.520  
Institut Curie - Paris



**Pr Jacques Bonnet**  
Cardiologie - Athérosclérose - Biologie vasculaire  
Inserm U.441 - Pessac



**Dr Marc Bonneville**  
Immunologie cellulaire et moléculaire  
Inserm U.463 - Institut de biologie - Nantes



**Pierre-Olivier Couraud**  
Biologie cellulaire - Neurosciences  
CNRS UMR 8104 - Inserm U.567 - ICGM - Paris



**Pr Jean-Luc Darlix**  
Virologie - Bactériologie  
Inserm U.412 - ENS - Lyon



**Pr Jean-Marc Egly**  
Cancérologie - Biologie moléculaire CNRS - Inserm U.184 - IGBMC - Illkirch



**Pr Alain Enjalbert**  
Endocrinologie - Neuroendocrinologie - CNRS UMR 6544 - Marseille



**Dr Eveline Eschwege**  
Santé publique - Epidémiologie  
Inserm U.258 - Villejuif



**Anne Feltz**  
Electrophysiologie - Neurosciences CNRS  
UMR 8544 - ENS - Paris



**Patricia Gaspar**  
Psychiatrie - Neuropathologie  
Inserm U.106  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière - Paris



**Pr Marie-Claude Guillin**  
Biologie vasculaire - Biologie cellulaire  
Service d'hématologie et immunologie - Hôpital Xavier-Bichat - Paris



**Pr Anne Guiochon-Mantel**  
Endocrinologie - Biochimie - Biologie cellulaire - Inserm U.35 - Hôpital de Bicêtre - Le Kremlin-Bicêtre



**Pr Marion Leboyer**  
Psychiatrie - Neurobiologie  
Inserm U.513 - Créteil



**Patrick Lemaire**  
Biologie du développement CNRS  
UMR 6545 - Campus de Luminy - Marseille



**Pr Stanislas Lyonnet**  
Génétique - Pédiatrie  
Inserm U.393 - Hôpital Necker-Enfants Malades - Paris



**Pr Xavier Nassif**  
Bactériologie - Microbiologie  
Inserm U.411 - Faculté de médecine Necker - Paris



**Pr Patrice Nordmann**  
Bactériologie - Résistance aux antibiotiques - Service de bactériologie-virologie - Hôpital Bicêtre - Le Kremlin-Bicêtre



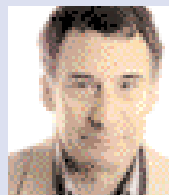
**Angelo Parini**  
Physiologie - Néphrologie - Cardiologie  
Inserm U.388 - CHU Rangueil - Institut Louis-Bugnard - Toulouse



**Edith Puchelle**  
Pneumologie - Biologie cellulaire - Génétique  
Inserm UMRS-S514 - Hôpital Maison-Blanche - Reims



**Paul-Henri Romeo**  
Hématologie - Cancérologie - Biologie moléculaire  
Inserm U.474 - Maternité Port-Royal - Paris



**Pr Alain Sarasin**  
Biologie moléculaire du cancer - Cancérologie de la peau  
CNRS UPR 2169 - Institut André-Lwoff - Villejuif



**Pr François Sigaux**  
Hématologie - Cancérologie - Immunologie  
Inserm U.462 - Hôpital Saint-Louis - Paris



**Pr Marc Tardieu**  
Psychiatrie - Neurologie - Pédiatrie  
Hôpital Bicêtre - Service de neurologie pédiatrique - Le Kremlin-Bicêtre



**Pr Hubert Vaudry**  
Pharmacologie - Endocrinologie - Imagerie  
Inserm U.413 - Université de Rouen - Mont-Saint-Aignan