LA REVUE DE LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE

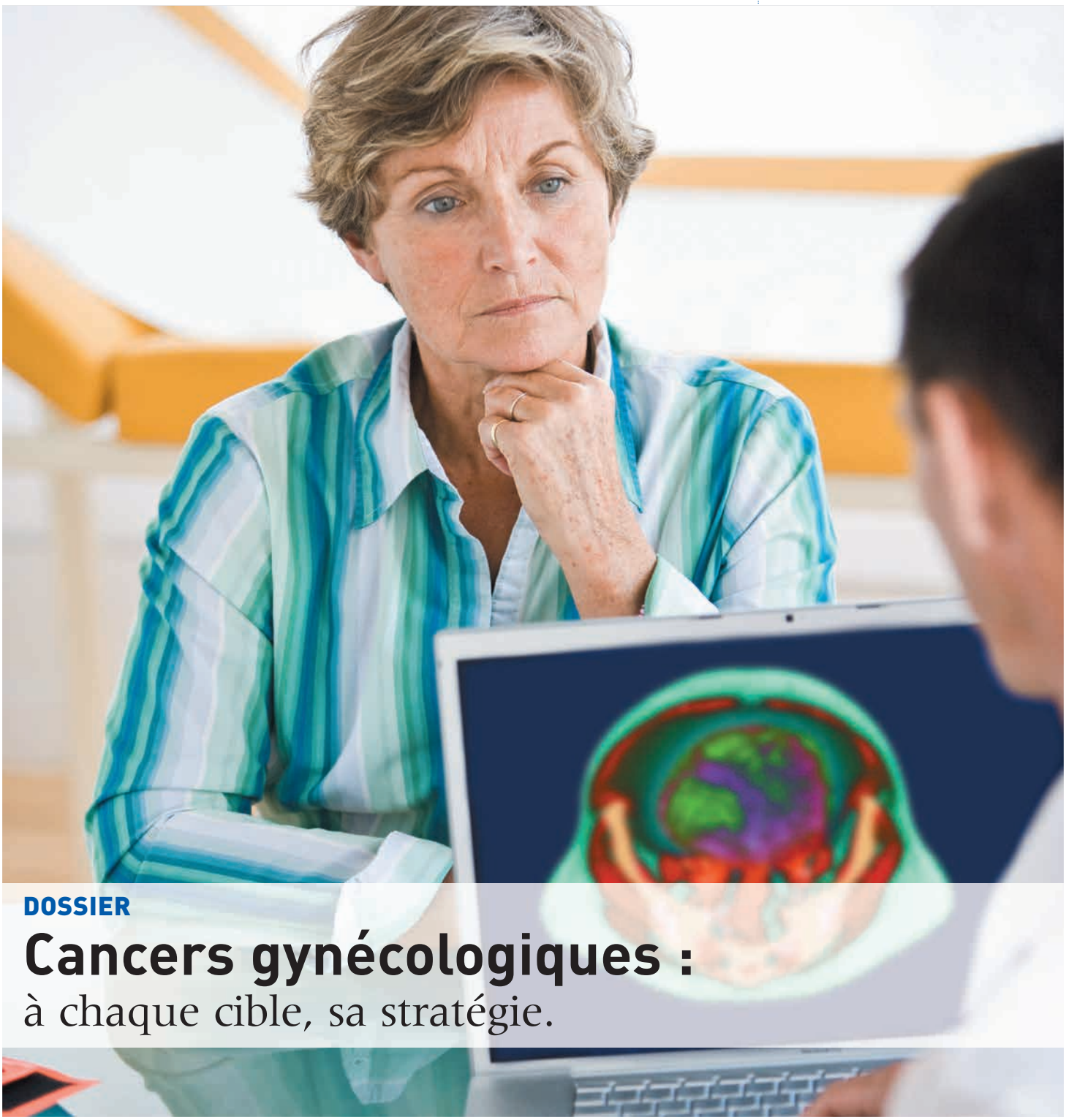
FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

RECHERCHE & SANTÉ

N°144 - 4e trimestre 2015 - **www.frm.org**

L'INTERVIEW DE MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE
Vaccination : du bénéfice individuel à l'enjeu de santé publique p.6-7

Partenariat avec France Inter
Retrouvez ce sujet dans « La tête au carré » de Mathieu Vidard.
4 FÉVRIER 2015 À 14H



DOSSIER

Cancers gynécologiques :
à chaque cible, sa stratégie.

RETROUVEZ LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE EN LIGNE
www.frm.org

RECHERCHE & SANTÉ N°144

© N. Six

04 EN DIRECT D'UN LABO
Maladie d'Alzheimer
L'espoir d'une thérapie génique

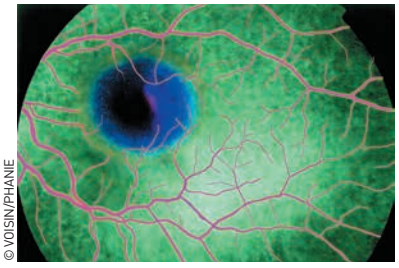
06 L'INTERVIEW DE MARINA CARRERE D'ENCAUSSE
Vaccination : du bénéfice individuel à l'enjeu de santé publique

08 TECHNOLOGIES INNOVANTES
Imagerie cérébrale
Percer les mystères du cerveau

© Thinkstock

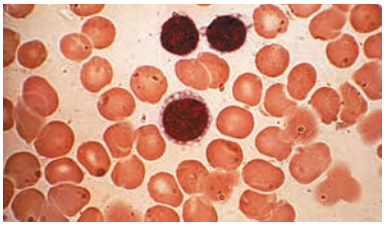
10 LES ÉCHOS DE LA RECHERCHE
Épilepsie
Une micropompe au cœur du cerveau

11 Cécité
Une protéine dans le viseur


© VOISIN/PHANIE

12 Démences
Athérome des carotides et risque de démence

16 Leucémie lymphoïde chronique
Une nouvelle cible thérapeutique


© Phanie

17 QUESTIONS DE SANTÉ
Cancer de la thyroïde
« Quelles sont les avancées contre ce cancer? »

© BSIP

20 DOSSIER
Cancers gynécologiques : à chaque cible, sa stratégie

© Thinkstock

Les cancers gynécologiques frappent l'appareil reproducteur féminin : le col ou le corps de l'utérus et les ovaires. Ils surviennent le plus souvent après la ménopause, et regroupent des tumeurs très différentes. Pour les cancers de meilleur pronostic, l'objectif est aujourd'hui d'alléger les traitements tout en préservant leur efficacité.

29 S'ENGAGER POUR LA RECHERCHE
Thierry Lhermitte :
« La recherche, c'est plein de petits pas qui permettent d'en faire de grands »

30 Les Prix 2015 de la Fondation

31 Assurance-vie
Un placement attractif pour financer la recherche

RECHERCHE & SANTÉ
FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

Directeur de la publication :
Denis Le Squer
Comité de rédaction :
Frédérique Camize, Valérie Lemarchandel, Michèle Falque, Delphine Torchard-Pagniez, Céline Pager, Valérie Riedinger, Marie Birolini.
Ont participé à la rédaction :
Catherine Brun, Émilie Gillet, Florence Raynal.
Ont participé au dossier :
Pr Fabrice Lecuru (parrain), Dr Anne-Sophie Bats, Dr Christine Haie-Meder, Dr Charlotte Ngô, Pr Éric Pujade-Lauraine, Pr Dominique Stoppa-Lyonnet.
Conception et réalisation :
CITIZEN PRESS
48, rue Vivienne, 75002 Paris.
www.citizen-press.fr
Responsable d'édition :
Aurélien Coustillac.
Direction artistique :
David Corvaisier.
Secrétariat de rédaction :
Alexandra Roy.
Couverture :
Phanie
Chef de fabrication :
Sylvie Esquer.
Impression : Maury.
Périodicité : trimestrielle.
Copyright : la reproduction des textes, même partielle, est soumise à notre autorisation sur demande écrite préalable.
Date et dépôt légal à parution :
Octobre 2015 • ISSN 0241-0338
Dépôt légal n° 8117

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

Contribution de soutien pour 4 numéros : 10€
Chèque à l'ordre de la Fondation pour la Recherche Médicale

Notre action profite à tous les malades

Près de 155 000 femmes sont touchées chaque année par un cancer. Un grand tiers de ces nouveaux cas est imputable à des cancers féminins, au premier rang desquels le cancer du sein, de l'ovaire et du col de l'utérus. Face à cet enjeu de santé publique, la cancérologie est l'un des principaux domaines bénéficiaires des attributions scientifiques de la Fondation.
Le dossier de ce *Recherche & Santé* témoigne d'ailleurs des progrès enregistrés dans le domaine spécifique des cancers féminins, pour améliorer le dépistage et soutenir le développement de nouvelles voies thérapeutiques. Ces pages montrent également que ces avancées mobilisent un grand nombre de savoir-faire scientifiques, de la biologie moléculaire à l'immunologie en passant par la chimie. Cette approche de la recherche constitue l'une des forces de notre Fondation à travers des aides favorisant les recherches pluridisciplinaires. Notre engagement dans tous les domaines de la recherche médicale constitue une dynamique qui profite à l'ensemble de la communauté scientifique et, bien sûr, à tous les malades.

Le succès de notre mission repose sur notre capacité à mobiliser la générosité du public car la Fondation ne reçoit aucune subvention de l'État. Pour cela, nous pouvons compter sur le soutien de Thierry Lhermitte, notre parrain depuis plus de dix ans. Le comédien effectue régulièrement des visites dans les laboratoires que nous soutenons et, comme il le dit lui-même (lire son interview en p. 29), les chercheurs *« sont très heureux que la Fondation puisse les soutenir, car sinon ils n'avanceraient pas aussi vite ».*

Parce que ces avancées dépendent de votre générosité, c'est avec beaucoup de gratitude que je vous adresse ce message en cette fin d'année 2015. Ensemble, continuons à faire progresser la recherche médicale.

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

MALADIE D'ALZHEIMER

L'espoir d'une thérapie génique

Contrer la progression de la maladie d'Alzheimer par thérapie génique : une piste prometteuse avec les recherches menées par Nathalie Cartier, à l'Inserm, au CEA (Commissariat à l'énergie atomique) de Fontenay-aux-Roses. Après des résultats convaincants chez la souris, son équipe prépare le passage aux essais cliniques.

Vos dons en actions

400 000 €

C'est la somme attribuée par la Fondation à Nathalie Cartier et son équipe, en 2013, et pour trois ans.

© Reportage : Nicolas Six

La maladie d'Alzheimer touche environ 900 000 personnes en France et reste sans traitement à ce jour. Des lésions cérébrales de deux types conduisent à la dégénérescence des *neurones* : des plaques amyloïdes, résultat de l'accumulation anormale de *peptide* dit « bêta-amyloïde » entre les neurones, et des agrégats d'une autre protéine, tau, à l'intérieur même des neurones.

Des études récentes suggèrent qu'un taux élevé de cholestérol dans le cerveau favorise la formation des plaques amyloïdes. D'où l'idée de Nathalie Cartier et Patrick Aubourg : faire baisser ce taux, chez les malades, pour tenter de contrer la progression de la maladie. *« Mais attention, le cholestérol cérébral n'est pas celui de la circulation sanguine,* explique-t-elle. *Il est produit et régulé localement. »* Et c'est bien là toute la difficulté du projet : agir sur ce taux cérébral. Pour être éliminé dans le sang, le cholestérol cérébral doit franchir la barrière qui sépare le cerveau de la circulation sanguine. Or, il doit d'abord être transformé par une enzyme. *« Nous avons donc imaginé augmenter dans le cerveau la production de cette enzyme pour favoriser l'élimination du cholestérol cérébral »,* justifie-t-elle.

NATHALIE CARTIER, directrice de recherche à l'Inserm, dirige le groupe de biothérapie de l'unité Inserm Thérapie génique, génétique, épigénétique en neurologie, endocrinologie et développement de l'enfant, à l'Institut d'imagerie biomédicale du CEA, à Fontenay-aux-Roses.

LA MÉMOIRE RETROUVÉE

La stratégie ? La *thérapie génique*, une technique sophistiquée par laquelle Nathalie Cartier s'est déjà illustrée[1]. *« Dans le cas présent,* précise-t-elle, *nous avons utilisé comme véhicule l'AAV, un petit virus non toxique et déjà éprouvé. À son bord, le gène de l'enzyme qui dégrade le cholestérol. Nous l'avons injecté chez des souris reproduisant la maladie d'Alzheimer,*

DERNIÈRE MINUTE

« L'équipe de Nathalie Cartier vient de prouver que le dysfonctionnement d'une enzyme favorisant normalement l'élimination du cholestérol cérébral entraîne un déficit cognitif et stimule la destruction des neurones, et ce comme dans la maladie d'Alzheimer. » Source : Brain, juillet 2015.

L'ÉQUIPE DE NATHALIE CARTIER collabore avec celle de thérapie génique dirigée par Philippe Moullier, à Nantes, avec le Laboratoire de lipidomique d'Antonin Lamazière, à l'hôpital Saint-Antoine, à Paris, ainsi qu'avec Philippe Hantraye et Romina Aron-Badin à l'Institut d'imagerie biomédicale du CEA de Fontenay-aux-Roses.

LES CHERCHEURS observent sur des coupes de cerveau de souris au microscope le résultat de la thérapie génique : diminution des plaques amyloïdes, de l'inflammation.

directement au niveau des régions cérébrales atteintes, avec des résultats encourageants : le nombre de plaques amyloïdes diminue et les animaux retrouvent la mémoire. Mieux encore, nous avons montré, pour la première fois, que la baisse du taux de cholestérol cérébral agit aussi sur les agrégats de protéine tau. » Un résultat particulièrement prometteur, car aucune stratégie jusqu'à maintenant ne visait les deux types de lésions. Convaincus de la pertinence de leur approche, les chercheurs s'attellent aujourd'hui à en adapter le protocole afin de pouvoir démontrer sa faisabilité et sa tolérance chez l'être humain. *« Nous espérons être en mesure de démarrer un essai thérapeutique chez l'homme à la fin de 2017 »*, conclut Nathalie Cartier.

1. Avec Patrick Aubourg, elle a en effet, en 2009, traité des enfants atteints d'adrénoleucodystrophie (une maladie génétique rare qui détruit le système nerveux central).

L'AVIS DE L'EXPERT

©DR

Christophe Egles, membre du comité scientifique qui a sélectionné le projet, professeur et responsable de l'unité Biomécanique et bio-ingénierie (CNRS) à l'Université de technologie de Compiègne.

« Avec ce projet de thérapie génique contre la maladie d'Alzheimer, Nathalie Cartier s'est engagée dans une voie particulièrement novatrice. Ce qui a séduit le jury du programme Bio-ingénierie pour la santé est qu'il répond en tout point aux critères de sélection établis ; outre l'excellence scientifique qui, il faut le souligner, était impressionnante dans tous les projets examinés, il était demandé une collaboration étroite entre chercheurs et cliniciens. Les travaux de Nathalie Cartier sont à cet égard exemplaires et, de fait, permettent aujourd'hui de se rapprocher au plus près de l'application médicale. »

Neurone : cellule nerveuse responsable de la transmission des informations dans le cerveau (et le reste du corps) via les connexions qu'elle établit avec d'autres cellules nerveuses.
Peptide : substance chimique composée d'un enchaînement d'acides aminés.
Thérapie génique : Technique qui consiste à introduire un gène dans les cellules d'une personne pour remplacer un gène déficient ou pour surproduire une molécule qui aurait un effet thérapeutique.

© N. Guyon

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

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

« La tête au carré » de Mathieu Vidard
Retrouvez David Klatzmann dans l'émission du
2 NOV. 2015 À 14H
À réécouter sur www.frm.org et sur www.franceinter.fr

Vaccination : du bénéfice individuel à l'enjeu de santé publique

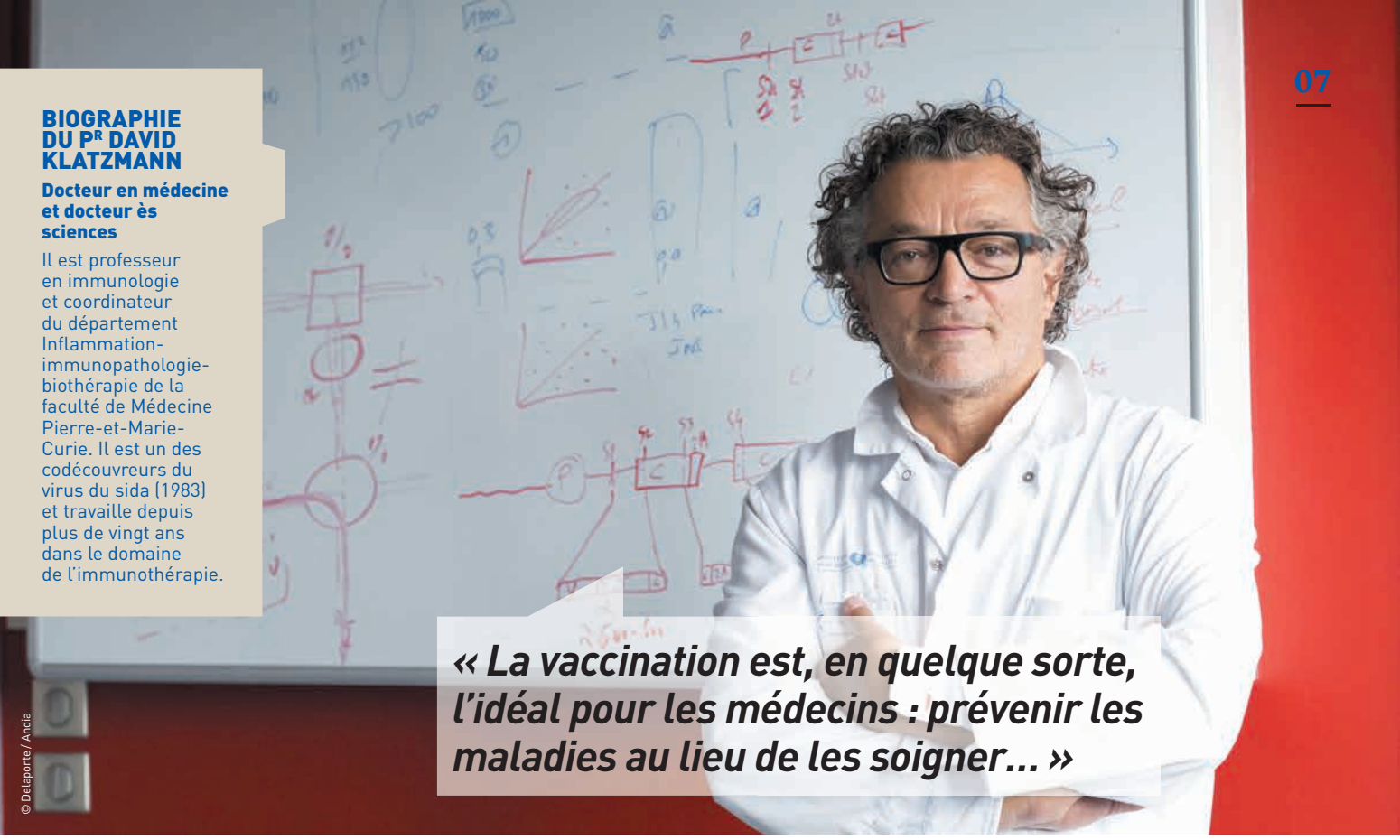
Alors qu'elle sauve plusieurs millions de vies dans le monde chaque année, la vaccination est pourtant régulièrement remise en cause dans nos sociétés occidentales. Au risque de voir resurgir des épidémies. Le Pr David Klatzmann revient sur les progrès et les enjeux de cette pratique médicale.

MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE : Quel est le principe de la vaccination ?
David Klatzmann : Il s'agit d'une intervention préventive pour renforcer les défenses de l'organisme contre un agent infectieux (ou microbe) particulier, le plus souvent un *virus*. On utilise pour cela la mémoire du système immunitaire : après avoir rencontré une première fois un microbe, il réagit beaucoup plus rapidement et efficacement au deuxième contact pour le détruire avant que la maladie ne se déclare. La vaccination consiste à éduquer le système immunitaire (en provoquant une réaction immunitaire) : on administre une forme inoffensive du microbe (microbe tué ou fragment de microbe), ce qui le prépare à l'éventualité d'une rencontre ultérieure. Au fond, la vaccination est en quelque sorte « l'idéal » pour les médecins : prévenir les maladies au lieu de les soigner…

M.C.E. : Pourquoi vacciner des populations entières ?
D. K. : La vaccination répond à un enjeu de santé publique. Non seulement elle protège l'individu vacciné, mais aussi la communauté dans son ensemble en diminuant le nombre de malades, donc le risque de transmission de l'agent infectieux. Grâce à la vaccination systématique des populations au XXe siècle, la variole a totalement disparu de la planète. En France, ce sont la poliomyélite et la diphtérie, des affections particulièrement sévères, qui ont été éradiquées. L'Organisation mondiale de la santé estime que 2 à 3 millions de vies sont sauvées chaque année sur la planète.

M.C.E. : Quels sont les bénéfices individuels ?
D. K. : Ils sont formidables ! Car, face à un même microbe, chacun a une susceptibilité différente et peu prévisible, pouvant aller d'une maladie très bénigne au décès. À l'origine, nous sommes dotés d'un système immunitaire très performant car très diversifié : une cellule immunitaire reconnaît un seul agent pathogène et, toutes ensembles, elles sont capables d'en reconnaître une multitude. Mais chaque infection déclenche une guerre entre agent infectieux et système immunitaire qui fait des dégâts. En effet, la première réaction immunitaire face à la maladie entraine une multiplication massive des cellules capables de reconnaître le microbe. En contrepartie, d'autres cellules immunitaires disparaissent, car leur nombre total doit rester stable. Au fil des attaques infectieuses (de différents microbes), notre système immunitaire devient moins diversifié et perd en efficacité. En résumé, en permettant une destruction rapide de l'intrus, la vaccination protège le système immunitaire et le garde davantage opérationnel.

M.C.E. : Existe-t-il un risque à se faire vacciner ?
D. K. : Des centaines de millions de personnes se sont fait vacciner. Pour la plupart des vaccins, les grandes études ne relèvent pas d'effets



© Delaporte / Andia

BIOGRAPHIE DU PR DAVID KLATZMANN

Docteur en médecine et docteur ès sciences

Il est professeur en immunologie et coordinateur du département Inflammation-immunopathologie-biothérapie de la faculté de Médecine Pierre-et-Marie-Curie. Il est un des codécouvreurs du virus du sida (1983) et travaille depuis plus de vingt ans dans le domaine de l'immunothérapie.

« La vaccination est, en quelque sorte, l'idéal pour les médecins : prévenir les maladies au lieu de les soigner… »

secondaires graves significatifs, y compris concernant le rôle des *adjuvants*. Il peut cependant y avoir de fausses perceptions dans la population. C'est le cas pour la sclérose en plaques. Si on vaccine un million de personnes contre le virus de l'hépatite B, environ 50 développeront une sclérose en plaques sans aucun lien avec la vaccination. Mais, si l'apparition de la maladie est proche de la date de vaccination, cela peut être interprété à tort comme un lien causal entre vaccination et maladie. Pour autant, en médecine, le risque zéro n'existe pas et c'est le rapport bénéfice/risque qui est important. Tous vaccins confondus, la fréquence d'une éventuelle complication est infime comparée au bénéfice apporté.

M. C. E. : Pourquoi certains vaccins sont-ils si difficiles à mettre au point ?

D. K. : Il y a des microbes contre lesquels notre système immunitaire est efficace. Pour ceux-là, la vaccination est relativement facile et opérante. Pour d'autres, notre système immunitaire s'avère incapable de les éliminer spontanément. Ce sont en général des pathogènes (agents infectieux) avec des cycles de vie complexes qui leur permettent d'échapper au système immunitaire. Le virus du sida ou de l'hépatite C, par exemple, peuvent se modifier rapidement et échapper ainsi au système immunitaire. Dans ce cas, le développement d'un vaccin est plus délicat. Il faut donc trouver des solutions alternatives et innovantes contre ces agents infectieux.

M. C. E. : Quels sont les axes actuels de recherche ?

D. K. : La recherche fondamentale dans le domaine de la vaccination est très active. Il est crucial de mieux comprendre le cycle du pathogène, les mécanismes de la maladie induite et la manière dont répond le système immunitaire. Avec pour objectif de mieux définir les cibles de la vaccination. Par ailleurs, de nombreux travaux cherchent à améliorer la formulation des vaccins de manière à obtenir une réponse immunitaire optimale : utilisation du *génie génétique* pour produire de nouveaux vaccins, mise au point de nouveaux *adjuvants*, etc. D'autres encore conçoivent de nouvelles voies d'administration. Enfin, des scientifiques tentent de trouver des *biomarqueurs* prédictifs d'une bonne réponse vaccinale. De quoi, potentiellement, mieux utiliser les vaccins. I

Adjuvant : substance qui entre dans la composition du vaccin et sert à amplifier la réponse immunitaire.
Biomarqueur : molécule biologique que l'on peut doser, caractéristique d'un état ou d'une pathologie.
Génie génétique : un gène est inséré dans des bactéries, qui produisent alors en quantité importante une molécule attaquant le pathogène.
Virus : agent infectieux nécessitant un hôte, souvent une cellule, qu'il utilise pour se répliquer.

IMAGERIE CÉRÉBRALE

Percer les mystères du cerveau

Visualiser les différentes structures cérébrales, observer leur fonctionnement et leurs interactions. Voilà les défis de l'imagerie médicale appliquée au cerveau. Une grande partie d'entre eux sont aujourd'hui relevés grâce aux nombreux progrès réalisés. Et les techniques évoluent sans cesse.

Réalisé avec la collaboration de l'équipe des Prs Stanislas Dehaene et Denis Le Bihan, de NeuroSpin, à Saclay.

LES DIFFÉRENTES TECHNIQUES DE NEURO-IMAGERIE

Depuis quarante ans, différentes techniques d'imagerie ont été mises au point pour observer le corps humain, certaines permettant d'étudier plus précisément le cerveau de façon non invasive, c'est-à-dire sans ouvrir la boîte crânienne. Ces techniques d'imagerie utilisent soit des **rayonnements** (émission de rayons X, détection de produits radioactifs injectés), soit la mesure de l'**activité électrique** ou, plus récemment, de **champs magnétiques**. Les récents progrès en informatique ont permis un véritable bond en avant dans l'analyse des données et des images fournies par ces différentes techniques.

Diagnostic médical. Un patient de 55 ans, hospitalisée pour confusion, malaise et chutes à répétition, passe une IRM qui permet de visualiser d'éventuelles lésions. Le diagnostic sera ensuite posé par le médecin en fonction du contexte clinique.

L'IMAGERIE STRUCTURELLE permet d'étudier l'anatomie du cerveau et tout ce qui peut la perturber (**tumeur**, **hémorragie**, **déformation pathologique**, etc.) et se révèle très utile au diagnostic médical.

• Le scanner (tomographie, tomodensitométrie, CT-Scan) repose sur l'utilisation de rayons X permettant de réaliser une série de radiographies prises en coupe puis associées par ordinateur. On peut injecter au patient, par voie intraveineuse, des produits de contraste comme l'iode pour améliorer le rendu des images (des **tumeurs**, par exemple).

• L'IRM (imagerie par résonance magnétique) utilise les champs magnétiques et les propriétés des molécules d'eau présentes dans le cerveau. Cet examen est plus long mais plus précis que le scanner. Là aussi, un produit de contraste peut être utilisé. Cet examen peut être utilisé en cas d'**accident vasculaire cérébral**, de **cancer**, ou de **maladies dégénératives du cerveau**...

© Thinkstock

L'IMAGERIE FONCTIONNELLE rend compte de l'activité des zones cérébrales durant certaines tâches (parole, mouvement, etc.). Elle est autant utilisée en recherche fondamentale qu'en clinique, pour identifier des *foyers épileptiques* ou repérer des zones du cerveau devant être épargnées lors d'une opération chirurgicale.

• L'EEG (électroencéphalogramme) mesure des ondes électriques qui reflètent l'activité du cerveau (chez les **patients épileptiques**, en dehors des crises, par exemple). Plusieurs électrodes sont disposées sur le cuir chevelu. On n'obtient non pas une image mais des tracés d'activité pour chaque électrode, c'est-à-dire pour chaque zone du cerveau étudiée.

• L'IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) fonctionne comme l'IRM sauf que les mesures sont réalisées dans le temps, et non à un instant T. L'IRMf enregistre les variations de flux sanguin dans des petites zones du cerveau. On peut ainsi en déduire la consommation d'oxygène dans le cerveau et donc connaître les zones du cerveau en activité (pour **localiser les aires du langage ou de motricité** avant une intervention chirurgicale, afin de ne pas les léser).

Mise en place d'un casque avec capteurs pour EEG de très haute résolution.

© Inserm-LTSI-Sesame/LTSI

Foyer épileptique : réseau particulier de neurones à l'origine d'une crise d'épilepsie.

PROGRÈS RÉCENTS ET PERSPECTIVES

L'imagerie cérébrale a permis de mieux comprendre les maladies neurologiques, en permettant aux chercheurs d'associer les signes cliniques d'une maladie (**pertes de mémoire**...) avec l'observation du cerveau lui-même (dysfonctionnement de certains neurones...). Elle se révèle un allié précieux pour préciser un diagnostic, localiser des lésions, suivre l'efficacité des thérapies administrées aux patients. Les chercheurs évaluent notamment l'intérêt de l'imagerie pour dépister tôt la **maladie de Parkinson** (IRM).

Elle est aussi de plus en plus utilisée à des fins de recherche fondamentale : les chercheurs étudient l'activité du cerveau de **patients schizophrènes** durant leurs crises d'hallucination (IRMf), ou encore caractérisent les différences structurelles du cerveau des **enfants autistes** (IRM).

De nouvelles techniques d'imagerie ont vu récemment le jour, avec des échelles de résolution encore plus petites : l'IRMd (IRM de diffusion) permet, avec le même appareillage que les autres IRM mais plus puissant, de visualiser la diffusion de l'eau dans des structures microscopiques du cerveau. Le cerveau est un tissu biologique hétérogène, où la diffusion des molécules d'eau (présentes dans le sang qui l'irrigue) varie selon les zones cérébrales, ce qui peut rendre compte de son organisation et de sa complexité.

© Julian Renard

Neurospin, intérieur des locaux, à Saclay.

NEUROSPIN : UN GRAND INSTRUMENT DE L'IMAGERIE CÉRÉBRALE

C'est une plateforme de recherche unique en Europe, hébergée par le CEA de Saclay (Essonne) et dédiée à l'imagerie cérébrale. Doté en effet de plusieurs appareils d'IRM parmi les plus puissants du monde, de plusieurs appareils d'EEG... NeuroSpin accueille plus de 170 chercheurs, étudiants, médecins, ingénieurs... Il est ouvert aux chercheurs du monde entier.

ÉPILEPSIE

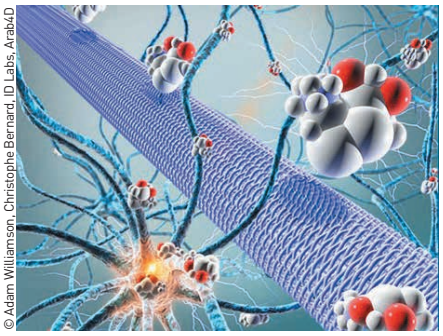
Une micropompe au cœur du cerveau

Vos dons en actions

350 000 €

Georges Malliaras et Christophe Bernard ont reçu cette somme, en 2013, pour développer les électrodes de cette micropompe.

Des chercheurs français ont développé une technique permettant de délivrer un médicament dans le cerveau, au bon moment et au bon endroit. Jusqu'à présent, les médicaments développés pour traiter les maladies neurologiques touchant le cerveau se sont révélés décevants, au cours d'essais cliniques. Certains n'atteignent pas leurs cibles cérébrales. Quand ils réussissent à pénétrer dans le cerveau, ils peuvent avoir un effet inattendu sur des zones saines ou se révéler toxiques pour des organes qui ne sont pas ciblés. L'équipe dirigée par Christophe Bernard[1] (unité Inserm 1106 « Institut de neurosciences des systèmes ») travaille sur l'épilepsie, une maladie typiquement confrontée à l'inefficacité de médicaments, jugés pourtant prometteurs lors des recherches en laboratoire.



© Adam Williamson, Christophe Bernard, ID Labs, Arab4D

La micropompe électronique organique (cylindre violet) libère directement au milieu des neurones des molécules (sphères blanches et rouges) qui vont permettre de contrôler l'activité de ces neurones (ici, elles vont stopper une activité épileptique).

En collaboration avec l'équipe de Georges Malliaras, cette équipe a trouvé un moyen d'améliorer leur efficacité en les administrant directement dans le cerveau grâce à une micropompe électronique et *biocompatible* (20 fois plus fine qu'un cheveu). Elle possède une membrane, qui attire les petites molécules chargées positivement, comme certains médicaments. Lorsqu'un courant électrique est appliqué à la membrane, via des électrodes, la micropompe rejette ces molécules thérapeutiques dans la zone du cerveau concernée. Les chercheurs ont validé cette technique avec des électrodes révolutionnaires (voir Avis de l'expert), en reproduisant en laboratoire la « crise épileptique » sur des neurones de souris. *« Nous envisageons ainsi de soigner des patients épileptiques résistants aux traitements classiques »*, explique Christophe Bernard. Près de 20 % des patients épileptiques ne trouvent en effet pas de traitement efficace aujourd'hui. *« Un tel dispositif pourrait aussi être utilisé chez les patients dont les traitements provoquent des effets secondaires trop importants. »*

Source : *Advanced Materials,* avril 2015.

1. Avec l'aide de scientifiques de l'Ecole des mines de Saint-Étienne et de l'université de Linköping (Suède).

Biocompatible : compatible avec un organisme vivant, en l'occurence ici l'Homme.

AVIS DE L'EXPERT

© O. Pasquiers / Le Bar Floréal

Valérie Lemarchandel, directrice scientifique de la Fondation pour la Recherche Médicale.

« La Fondation a été particulièrement impressionnée par le travail de Georges Malliaras et de Christophe Bernard en raison de l'excellence scientifique des chercheurs impliqués et du caractère très innovant de leur recherche. Ils développent un outil diagnostic et thérapeutique révolutionnaire, basé sur la mise au point d'électrodes très fines, résistantes et biocompatibles. Elles sont non seulement utilisables dans le cadre de pathologies cérébrales comme l'épilepsie [ci-contre], mais pourraient aussi être appliquées au traitement des tumeurs par neurochirurgie. Des tests sont d'ailleurs prévus. »

ASTHME

Un vaccin contre les allergies aux acariens

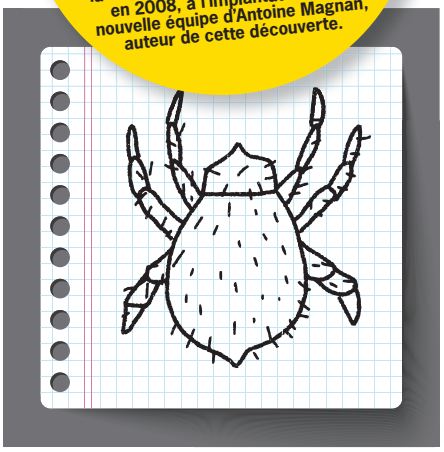
Plus de la moitié des patients asthmatiques sont allergiques aux acariens. Lorsqu'elles sont longtemps exposées à ces allergènes, leurs bronches se contractent et leurs voies aériennes s'inflamment, ce qui déclenche une crise d'asthme. Les premiers résultats d'un vaccin développé par une équipe de chercheurs nantais sont très encourageants. La désensibilisation est à ce jour le seul traitement des allergies respiratoires et c'est un traitement long (de trois à cinq ans) qui impose un suivi régulier. Il consiste à exposer les patients à l'allergène pour que leur système immunitaire apprenne à s'en protéger. De plus, de nombreuses conditions doivent être remplies : être âgé de plus de 5 ans, ne pas être allergique à plus de trois substances différentes, ne pas avoir d'asthme sévère, ni être atteint de maladie chronique (diabète…), etc. C'est pourquoi la vaccination est une alternative intéressante au traitement existant. Les chercheurs sont parvenus à vacciner des souris contre l'un des allergènes les plus fréquents (appelés Der p 2) auquel sont sensibles près de 90 % des personnes allergiques. Le vaccin a totalement supprimé la réactivité des bronches de souris asthmatiques et allergiques testées. Aujourd'hui, le « vaccin antiacarien » fait l'objet d'un dépôt de brevet.

Source : *Journal of Allergy and Clinical Immunology,* février 2015.

Vos dons en actions

45 725 €

Ce financement de la Fondation pour la Recherche Médicale a contribué, en 2008, à l'implantation de la nouvelle équipe d'Antoine Magnan, auteur de cette découverte.

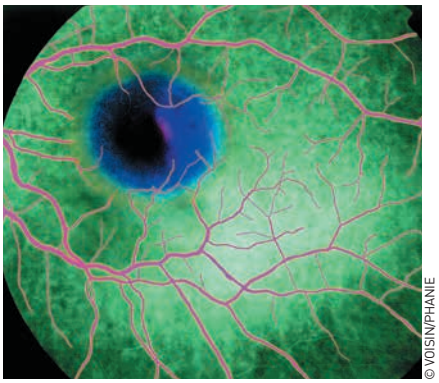


© Thinkstock

CÉCITÉ

Une protéine dans le viseur

Les maladies provoquées par un développement anormal des vaisseaux sanguins dans la rétine sont les principales causes de cécité dans les pays développés : dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), rétinopathie diabétique et rétinopathie du prématuré. Le traitement actuel consiste à bloquer le VEGF, une protéine clé impliquée dans la croissance de ces vaisseaux. Mais chez certains patients, il n'est pas, ou plus, efficace après quelque temps. Une nouvelle piste thérapeutique vient d'être identifiée par une équipe de l'Institut de la vision (Inserm/CNRS/université Pierre-et-Marie-Curie). En travaillant sur des souris modèles, les chercheurs ont découvert que la protéine Slit2 est aussi impliquée dans la formation de nouveaux vaisseaux, et qu'en son absence l'action du VEGF est réduite. Le blocage de cette protéine représente donc un axe de recherche intéressant pour traiter ces malades.



© VOISIN/PHANIE

Examen de l'œil (angiographie) révélant une tâche caractéristique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Source : *Nature Medicine,* 20 avril 2015.

Vos dons en actions

300 000 €

L'équipe d'Alain Chédotal, de l'Institut de la vision, a reçu ce financement en 2012, ainsi que le label « Équipe FRM ».

DÉMENCES

Athérome des carotides et risque de démence

Les artères carotides (symbolisées en rouge) irriguent le cerveau. Si des plaques d'athérome s'y détachent, elles peuvent provoquer des lésions vasculaires cérébrales.

Le lien entre la présence de plaques d'*athérome* dans les artères *carotides* et le risque de *démence* chez le sujet âgé vient d'être établi. Une étude a été menée par des chercheurs du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (Villejuif) et du Centre de recherche cardiovasculaire de Paris (Parcc) qui ont analysé les données du suivi de plusieurs milliers de patients depuis 1999 (cohorte dite des Trois Cités car les patients résident à Bordeaux, Dijon et Montpellier). Les données de 6 025 hommes et femmes âgés de 65 à 86 ans, initialement non déments et non placés en institution, ont été analysées. *« Après sept ans de suivi, les sujets présentant des plaques d'athérome carotidiennes au début de l'étude avaient un risque de démence près de deux fois plus élevé que ceux qui en étaient indemnes »,* explique le Dr Matthieu Plichart, épidémiologiste au Parcc et coauteur de ces travaux. Les plaques présentes sur la paroi interne de ces artères, en se détachant, peuvent provoquer des lésions vasculaires cérébrales. Elles peuvent alors favoriser l'apparition d'une démence. Une échographie des carotides pourrait donc améliorer l'évaluation du risque d'apparition de démence chez le sujet âgé. ❙

Source : *Alzheimer's & Dementia,* mars 2015.

Athérome : dépôt constitué de lipides et de débris cellulaires entouré d'une chape fibreuse qui modifie la paroi interne de l'artère. La rupture de la plaque peut entraîner une obstruction d'une artère et provoquer un infarctus ou un accident vasculaire cérébral.

Carotides : artères principales qui irriguent le cerveau.

Démence : ensemble de maladies caractérisées par une altération des principales fonctions du cerveau (mémoire, réflexion, concentration, langage, orientation…) suffisamment importante pour causer une perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, des plus complexes (gérer son argent, conduire…) aux plus simples (faire sa toilette, manger…). Il existe plusieurs causes de démence, dont la principale est la maladie d'Alzheimer.

MALADIE D'ALZHEIMER

Diagnostic précoce par les mouvements de l'eau dans le cerveau

L'accumulation de fibres composées de protéines tau dans le cerveau est une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Ces fibres sont cependant difficiles à détecter à un stade précoce. Des données récentes suggèrent que cette détection pourrait se faire en observant des mouvements de l'eau dans le cerveau. Une collaboration internationale associant des chercheurs grenoblois de l'Institut de biologie structurale (CEA/CNRS/UJF), de l'Institut Laue-Langevin et du Laboratoire des matériaux et du génie physique (CNRS/INP) a en effet mis en évidence que les molécules d'eau sont beaucoup plus mobiles à la surface de ces fibres. Ces observations suggèrent qu'une technique d'imagerie médicale comme l'IRM, qui permet de visualiser la diffusion de l'eau dans le cerveau, pourrait être utilisée pour diagnostiquer précocement la maladie d'Alzheimer. ❙

Source : *PNAS,* 19 mai 2015.

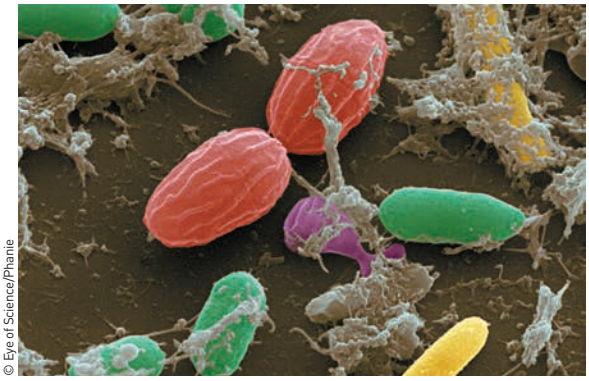
Vos dons en actions

600 000 €

Les équipes de Karine Clément (également auteur des travaux sur l'obésité ci-contre) et d'Agnès Lehuen, ont reçu 300 000 euros chacune, en 2012 et 2014 respectivement.

OBÉSITÉ ET DIABÈTE DE TYPE 2

Le lien entre flore intestinale et inflammation



© Eye of Science/Phanie

Bactéries composant la flore intestinale (microscopie électronique). Les patients obèses ou atteints de diabète de type 2 souffrent d'inflammation chronique de l'intestin et voient leur flore intestinale modifiée.

Diabète de type 2 et obésité sont des maladies associées à une *inflammation chronique* et des modifications de la flore intestinale. Des chercheurs de l'Institut Cochin et de l'Institut de cardiométabolisme et nutrition (Paris) viennent d'identifier une population de cellules immunitaires qui pourrait faire le lien entre cette inflammation chronique et les modifications de la flore. On savait déjà que des lymphocytes T particuliers appelés MAIT sont activés par certaines bactéries intestinales et participent à l'inflammation intestinale. Les chercheurs français viennent de montrer que ces mêmes cellules MAIT sont dérégulées chez les patients obèses et diabétiques de type 2 : absentes dans le sang, elles se retrouvent massivement dans le tissu adipeux de ces patients où elles produisent des molécules inflammatoires en grande quantité. De plus, ils ont constaté que la *chirurgie bariatrique*, connue pour améliorer le diabète et l'inflammation qui lui est associée, permet de rétablir des paramètres normaux des cellules MAIT. Un lien est donc établi entre les cellules MAIT et les dysfonctionnements métaboliques (comme le diabète). Les scientifiques supposent donc que ces cellules pourraient être activées par une modification de la flore intestinale des patients obèses et diabétiques, et augmenter ainsi l'inflammation.

Source : *Journal of Clinical Investigation*, 9 mars 2015.

Chirurgie bariatrique : chirurgie de l'obésité visant à restreindre l'absorption des aliments par la diminution du volume de l'estomac en enlevant une portion de celui-ci (gastroplastie), en effectuant une dérivation (by-pass) ou en plaçant un anneau gastrique.
Inflammation chronique : l'inflammation est une réaction de défense de l'organisme face à une agression extérieure (entrainant douleur, rougeur, fièvre, gonflement...). Elle devient chronique lorsqu'elle est de durée prolongée, due à la persistance du ou des facteurs d'agression.

OBÉSITÉ

Une clé pour réduire les complications liées à l'obésité

© Thinkstock

La protéine IFR5 favorise la répartition de la graisse dans la région abdominale.

En collaboration avec plusieurs équipes françaises, britanniques et tchèques, des chercheurs de l'Institut de cardiométabolisme et de nutrition (Paris) viennent d'élucider une partie des mécanismes impliqués dans le développement des complications métaboliques associées à l'obésité, comme le diabète de type 2. Ils ont en effet découvert une protéine, appelée IFR5, qui contribue au développement de ces complications. IFR5 favorise la répartition de la graisse dans la région abdominale (ou viscérale), très néfaste chez l'Homme, favorisant ainsi un désordre métabolique comme la résistance à l'insuline et le diabète de type 2. Cette étude suggère que l'inhibition d'IFR5 chez les personnes obèses permettrait de réduire les complications métaboliques.

Source : *Nature Medicine*, 4 mai 2015.

GRIPPE SÉVÈRE

Des antiplaquettaires à inhaler?

© VOISIN/PHANIE

La grippe est sévère pour 3 à 5 millions de personnes chaque année, dans le monde.

Les *plaquettes sanguines* jouent un rôle central dans l'inflammation pulmonaire excessive liée aux formes graves de la grippe. *« Ce qui nous a intrigués ? Des agrégats de plaquettes dans les tissus pulmonaires de souris souffrant d'infection sévère »,* explique Martine Jandrot-Perrus, directrice de recherche à l'Inserm, qui a participé à cette étude. Les scientifiques se sont alors penchés sur le lien entre les plaquettes et la sévérité de la pathologie. *« Nous avons découvert que l'activation expérimentale des plaquettes chez des souris malades augmente la mortalité liée au virus de la grippe. À l'inverse, un traitement local par inhalation* d'antiplaquettaires *réduit la mortalité. En revanche, il n'a aucune action sur le virus : pour combattre l'infection elle-même, il faut un antiviral. »* Ces résultats suggèrent que les antiplaquettaires pourraient constituer un accompagnement thérapeutique efficace dans les formes sévères de grippe. Chaque année cette maladie provoque 250 000 à 500 000 décès dans le monde.

Source : *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* avril 2015.

Plaquettes sanguines : petits éléments du sang responsables de la coagulation. En cas de brèche dans un vaisseau, elles sont activées et forment des agrégats.
Antiplaquettaires : médicaments qui bloquent la fonction des plaquettes et préviennent la formation de caillot dans les vaisseaux sanguins. Encore appelés antithrombotiques.
Anticorps : molécule utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique.

HÉPATITE C

Viser la cellule plutôt que le virus

Le virus de l'hépatite C (VHC) infecte de manière chronique les cellules du foie, entraînant à terme une cirrhose, voire un cancer. Un consortium international de chercheurs, mené par le Pr Thomas Baumert à l'université de Strasbourg, vient de tester avec succès une approche expérimentale inédite pour prévenir et traiter l'infection. Il s'agit d'attaquer à la porte d'entrée du VHC dans les cellules hépatiques plutôt qu'au virus lui-même. Les scientifiques ont testé chez l'animal un *anticorps* dirigé contre la claudine 1, une protéine présente à la surface des cellules du foie et utilisée par le VHC pour y pénétrer. Dans un modèle animal, cette stratégie a dépassé les attentes des chercheurs. Non seulement elle prévient l'infection par le VHC, mais elle permet également d'éliminer le virus après l'installation d'une infection chronique. Une stratégie antivirale originale qui ouvre bien des perspectives.

Source : *Nature Biotechnology,* mars 2015.

© BSIP

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Prévenir l'insuffisance cardiaque

L'équipe de Frank Lezoualc'h, à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, à Toulouse, étudie depuis de nombreuses années les mécanismes menant à l'*hypertrophie cardiaque*. Un véritable enjeu de santé publique, car cette maladie conduit souvent à l'*insuffisance cardiaque*, dont souffrent plusieurs millions de personnes en Europe. La découverte récente du rôle clé d'une protéine, nommée Epac1, soulève une piste originale dans la prévention et le traitement de cette affection. *« Nous avons montré que l'activation d'Epac1 menait à l'hypertrophie cardiaque,* décrit le chercheur. *À l'inverse, un animal génétiquement modifié qui ne fabrique plus la protéine est protégé de cet effet délétère. »* L'idée alors : trouver un inhibiteur d'Epac1. Chose faite

© Thinkstock

depuis peu. Frank Lezoualc'h de s'enthousiasmer : *« Les tests in vitro sont très convaincants ! Cet inhibiteur prévient nettement l'évolution vers l'hypertrophie des cellules cardiaques. »* L'équipe travaille actuellement à optimiser cet inhibiteur afin de le tester chez l'animal. *« Nous sommes dans une démarche d'innovation thérapeutique »,* précise le chercheur. Une démarche jalonnée de succès, avec plusieurs brevets déposés au cours des dernières années.

Source : *Cardiovascular Research,* janvier 2015.

Vos dons en actions

300 000 €

En 2011, la Fondation a soutenu Franck Lezoualc'h, de l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires.

Hypertrophie cardiaque : processus par lequel les cellules cardiaques grossissent pour augmenter le débit sanguin du cœur. Phénomène normal et réversible chez le sportif et la femme enceinte, elle peut être pathologique, après un infarctus du myocarde par exemple. Elle est alors irréversible et, si le cœur s'épuise, elle évolue vers l'insuffisance cardiaque.
Insuffisance cardiaque : maladie grave au cours de laquelle le cœur est incapable d'exercer son rôle de pompe ; il ne peut plus satisfaire les besoins énergétiques de l'organisme, même au repos.

RECHERCHE FONDAMENTALE

La mécanique du cœur

Au cours du développement embryonnaire, les *valves cardiaques* se forment sous l'influence de forces mécaniques générées par le flux sanguin sur les cellules cardiaques. Des chercheurs Inserm viennent d'identifier chez l'animal deux protéines impliquées dans ce phénomène : situées à la surface des cellules de l'*endocarde*, elles agissent comme des capteurs des forces mécaniques. Leur activation permet en effet la mise en route du programme génétique entraînant la formation des valves cardiaques. Ils ont par ailleurs réussi à créer un modèle informatique permettant de simuler les flux sanguins dans le cœur au cours du développement. Autant d'éléments très utiles, les chercheurs l'espèrent, pour améliorer la fabrication *in vitro* de valves cardiaques de remplacement.

Source : *Current Biology,* 7 mai 2015.

Vos dons en actions

331 100 €

L'équipe de Julien Vermot a reçu le label « Équipe FRM » en 2014, assorti d'un financement de près de 300 000 euros. Une jeune chercheuse de l'équipe a également été financée en 2012.

Endocarde : Dans le cœur, couche de cellules la plus interne.
Valves cardiaques : elles séparent les différentes cavités du cœur et empêchent le reflux du sang dans la mauvaise direction.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Une nouvelle cible thérapeutique

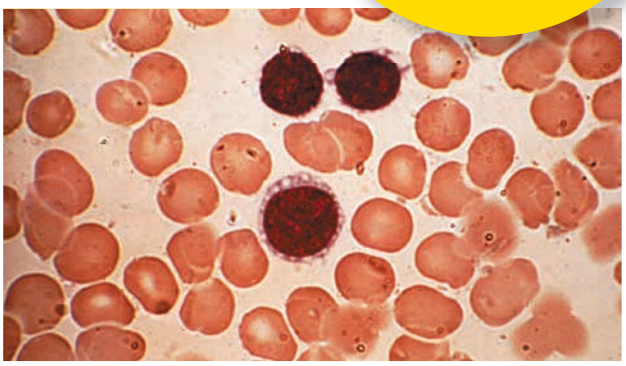
Vos dons en actions

110 400 €

Cette aide de la Fondation a permis à Claire Quiney, jeune chercheur, d'effectuer son stage postdoctoral, en 2009, dans l'équipe du Dr Santos A. Susin.

Des chercheurs sont parvenus à induire la mort des cellules tumorales de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC). Leucémie la plus fréquente chez l'adulte et incurable à ce jour, la LLC est due à la prolifération incontrôlée de certains *lymphocytes B* et à leur accumulation dans le sang, les ganglions, la moelle osseuse et la rate. Les chercheurs, dirigés par le Dr Santos A. Susin, au Centre de recherche des Cordeliers à Paris, ont testé une stratégie innovante. Ils ont utilisé de petites molécules, des *peptides*, qui se fixent sur un *récepteur*, le CD47, présent à la surface des lymphocytes B leucémiques. La liaison entre les peptides choisis et le CD47 déclenche une cascade moléculaire à l'intérieur des cellules leucémiques qui conduit à leur autodestruction. L'action de ces peptides est efficace même dans les cellules malignes résistantes aux médicaments actuellement utilisés en clinique. Les lymphocytes sains sont épargnés par ce signal mortel. Chez des souris greffées avec des cellules de LLC, l'injection de ces peptides permet de réduire la masse tumorale, sans toxicité pour l'organisme. L'équipe tente aujourd'hui d'améliorer l'affinité des peptides, avec l'espoir d'apporter une solution à la plus fréquente des leucémies en Europe.

Source : *PLoS Medicine*, mars 2015.



© PR J. Bernard/CNRI/SPL/PHANIE

Examen du sang montrant une leucémie lymphoïde chronique : cellules anormales (couleur bordeaux) au milieu des globules rouges (microscopie optique).

Lymphocytes B : cellules immunitaires qui fabriquent les anticorps.
Peptide : petit fragment actif d'une protéine.
Récepteur : protéine sur laquelle se fixe un facteur spécifique pour relayer son action.

CANCER

Magnétisme et lumière contre les tumeurs

Des chercheurs ont créé une nouvelle arme anticancéreuse : elle combine des *nanoparticules* magnétiques et des molécules sensibles à lumière, activables à distance. Le principe ? Insérer ces deux principes actifs dans des *liposomes* qui vont servir de transporteurs, puis injecter ces liposomes directement dans la tumeur. Puis on combine deux techniques physiques de destruction. La première technique (hyperthermie magnétique) consiste à exciter les nanoparticules avec un champ magnétique pour augmenter la température de la tumeur et la détruire. La deuxième technique (photothérapie dynamique) éclaire les molécules sensibles à lumière : ainsi stimulées, elles libèrent des formes particulières d'oxygène, toxiques pour les cellules tumorales. La synergie entre ces deux techniques a permis la destruction complète de tumeurs chez des souris.

Source : *ACS nano*, mars 2015.

Liposome : vésicule artificielle de nature lipidique qui peut franchir les membranes des cellules.
Nanoparticule : particule dont la taille est de l'ordre du millionième de millimètre (nanomètre).

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

CANCER DE LA THYROÏDE

« Quelles sont les avancées contre ce cancer ? »

Monsieur Q. (Haute-Vienne), par courrier.

Chaque année quelque 8 000 nouveaux cas de cancers de la thyroïde sont diagnostiqués en France, dont 72 % chez des femmes. Le pronostic est bon pour la plupart des patients traités. La prise en charge de cette pathologie a bénéficié de nombreuses avancées, au cours des dernières années.

Du côté de la prise en charge clinique, le traitement de référence reste l'ablation totale de la thyroïde, éventuellement associée à un *curage ganglionnaire*. La prise de lévothyroxine à vie, pour substituer les hormones normalement synthétisées par la thyroïde, est obligatoire.
Un traitement par *irathérapie*, avec de l'iode radioactif, est proposé dans les cas à risque de récidive.

Du côté de la recherche fondamentale, les nouvelles technologies d'analyse à haut débit fournissent de nombreux renseignements sur les tumeurs : analyse du *génome* des tumeurs, inventaire des gènes exprimés et des modifications des protéines tumorales, etc. L'ensemble de ces données offre une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de l'apparition des tumeurs. Des traitements ciblant de manière spécifique certains de ces mécanismes font l'objet d'essais cliniques. Ils visent, par exemple, à bloquer certaines voies moléculaires dans la cellule ou la croissance des vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur.

© SPL / BSIP

Image 3D montrant la thyroïde, située dans le cou, ici atteinte d'une tumeur.

Curage ganglionnaire : ablation complète des ganglions lymphatiques situés dans la zone de la tumeur.
Génome : ensemble du matériel génétique (ADN) présent dans chacune des cellules d'un organisme. Les cellules cancéreuses contiennent des altérations de ces gènes.
Irathérapie : traitement par de l'iode radioactif. Les cellules de la thyroïde ont la propriété d'absorber l'iode et sont détruites par le rayonnement émis par l'iode radioactif.

Avec le concours du Pr Laurence Leenhardt, chef de l'unité Thyroïde, tumeurs endocrines, Institut endocrinologie, maladies métaboliques et médecine interne (E3M), Institut universitaire du cancer (IUC)/Université Pierre-et-Marie-Curie, hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris).

ARTÉRITE

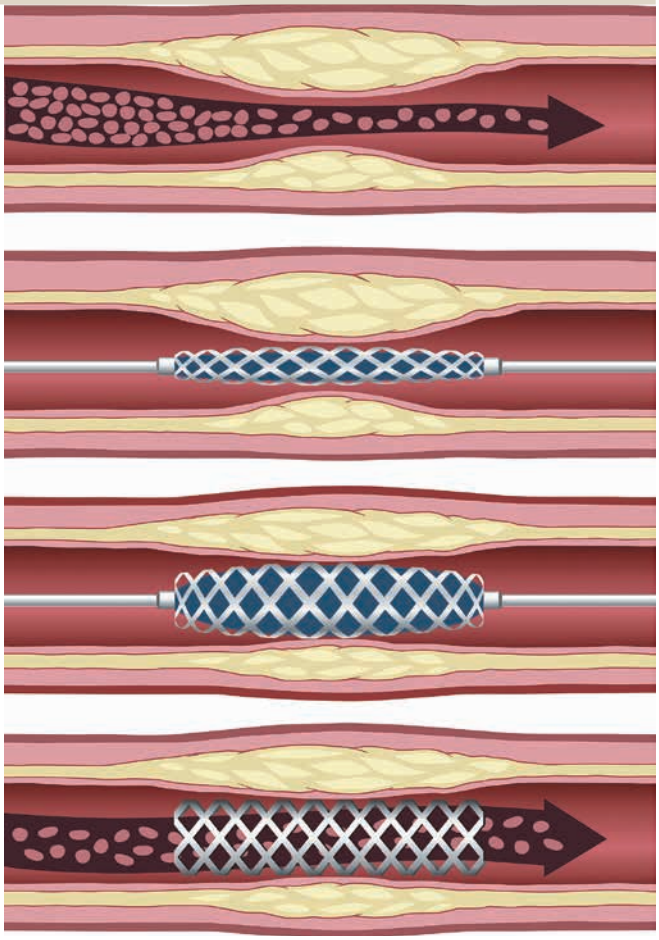
« Quels sont les traitements contre cette maladie et les axes actuels de recherche ? »

Madame G. (par courriel)

L'artérite, ou artériopathie, est une maladie des artères. On en distingue deux types : celles dites « inflammatoires », très rares, et celles qui obstruent les artères (ou forme oblitérante), plus courantes. Cette dernière forme touche surtout les artères des membres inférieurs. Elle se manifeste initialement par des douleurs dans les jambes à l'effort, mais elle peut aussi s'étendre à toutes les artères de l'organisme jusqu'à provoquer des troubles cardiaques (infarctus du myocarde, par exemple) ou cérébraux (accident vasculaire cérébral, par exemple). En partie héréditaire, l'artérite oblitérante est aussi associée à d'autres facteurs de risque : le tabagisme, le surpoids, le diabète, l'hypertension artérielle et un taux de cholestérol élevé. Dans ce dernier cas, l'obstruction est due à un dépôt constitué de graisses dans les vaisseaux sanguins (aussi appelé plaques d'athérome).

Le traitement médicamenteux associe :
• des antiagrégants plaquettaires qui facilitent la circulation du sang ;
• des statines qui diminuent le taux de LDL-cholestérol ;
• et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui maintiennent une bonne pression artérielle.
À des stades plus graves, notamment lors de l'apparition de douleurs au repos, les patients subissent une opération chirurgicale consistant en l'installation d'un *stent* à l'intérieur de l'artère pour améliorer le flux sanguin.

Des travaux de recherche sont actuellement menés dans plusieurs directions.
• L'amélioration des fonctionnalités des stents, avec notamment la mise au point de nouveaux matériaux, pour empêcher la prolifération de cellules autour du stent (prolifération qui risque de reboucher l'artère).
• Des techniques de dissolution des caillots dans les cas d'obstructions les plus graves (essais de nouveaux antiagrégants, ces médicaments qui empêchent la formation de caillots dans les artères).
• De nouvelles associations thérapeutiques : des travaux sont en cours pour déterminer quelles molécules associer, à quelle posologie et pour quelle durée de traitement.



© Thinkstock

À des stades graves, les patients subissent une opération chirurgicale consistant en l'installation d'un stent à l'intérieur de l'artère pour améliorer le flux sanguin.

Stent : prothèse métallique ayant la forme d'un tube, glissée dans l'artère après dilatation de celle-ci par un ballonnet (angioplastie).

Avec le concours du Dr Christine Jurus, médecin vasculaire et vice-présidente de la Société française de médecine vasculaire (SFMV).

MYOSITES

« Quels sont les travaux de recherche en cours sur les myosites ? »

Monsieur P. (par courriel)

© Thinkstock

➥ Dans le cas de la myosite à inclusions, où les traitements restent inefficaces, la plupart des patients nécessitent une aide pour marcher, 5 ans après la déclaration de la maladie (souvent après l'âge de 50 ans), puis un fauteuil roulant, 10 ans après.

Les myosites, ou myopathies inflammatoires, forment un groupe de maladies *auto-immunes* qui touchent les muscles. Les signes vont de faiblesses musculaires à des répercussions respiratoires (toux, essoufflement), des éruptions cutanées et/ou des douleurs articulaires. Elles sont actuellement soignées par des *corticoïdes*, associés à des *immunosuppresseurs*.
Cette méthode thérapeutique n'est pourtant pas optimale : les médicaments peuvent entraîner des effets secondaires et restent inefficaces contre certaines myosites, comme la myosite dite « à inclusions », qui atteint certains muscles (notamment ceux des poignets et des mains).
Les scientifiques cherchent aujourd'hui à mieux caractériser l'ensemble de ces maladies et à développer de nouveaux traitements, en utilisant notamment les *biothérapies*. Par exemple, contre la myosite à inclusions, un essai clinique débutera prochainement. L'enjeu : tester l'efficacité de la rapamycine, un immunosuppresseur capable de stabiliser, ou au moins d'arrêter, la perte musculaire.
D'autres molécules permettant de combattre la fonte musculaire sont à l'essai. De quoi envisager une prise en charge complète de la myosite à inclusions. ❙

Avec le concours du Pr Olivier Benveniste, chef du département de Médecine interne et immunologie clinique, Centre de référence des pathologies neuromusculaires, hôpital Pitié-Salpêtrière.

Auto-immune : se dit d'une maladie liée au développement d'une réaction de défense immunitaire de l'organisme contre ses propres constituants.
Biothérapies : thérapies développées grâce aux biotechnologies, à partir de constituants biologiques, comme des anticorps.
Corticoïde : classe de médicaments ayant une action anti-inflammatoire et immunosuppressive. Ils sont dérivés des constituants naturels de l'organisme.
Immunosuppresseur : se dit d'un traitement visant à réduire ou supprimer toute réaction immunitaire de l'organisme.

Cancers gynécologiques : à chaque cible, sa stratégie

Les cancers gynécologiques frappent l'appareil reproducteur féminin : le col ou le corps de l'utérus et les ovaires. Ils surviennent le plus souvent après la ménopause, et regroupent des tumeurs très différentes. Pour les cancers de meilleur pronostic, l'objectif est aujourd'hui d'alléger les traitements tout en préservant leur efficacité.

© Thinkstock

PARRAIN DU DOSSIER

Pr Fabrice Lecuru, chef du service de Chirurgie cancérologique gynécologique et du sein, Hôpital européen Georges-Pompidou (Paris).

Cancer du col de l'utérus : la prévention en marche

« *Grâce au frottis de dépistage, le cancer du col de l'utérus recule dans notre pays* », se félicite le Dr Charlotte Ngô, du service de Chirurgie cancérologique gynécologique et du sein, à l'Hôpital européen Georges-Pompidou (Paris). Ce cancer a la particularité d'être dû, dans la grande majorité des cas, à une infection persistante par le papillomavirus humain (HPV). Ce virus peut provoquer des lésions précancéreuses détectables par un simple frottis, lesquelles peuvent ensuite être ôtées par voie chirurgicale (on parle de conisation).

EN CAS DE DÉPISTAGE PRÉCOCE

L'âge médian du diagnostic se situe à 51 ans. Dans de nombreux cas, il est effectué à un stade précoce grâce au frottis. La chirurgie est alors le traitement de référence : lorsque la tumeur est de taille limitée, on essaye le plus possible de préserver le corps de l'utérus et les ovaires afin de ne pas affecter la fertilité de la patiente (pour les plus jeunes). « *La tendance est à la désescalade thérapeutique pour préserver la qualité de vie des malades. C'est-à-dire que l'on essaye d'alléger au maximum les traitements tout en préservant leur efficacité,* précise la chirurgienne. *Ainsi la technique du* ganglion sentinelle *se développe de plus en plus.* » Selon les caractéristiques de la tumeur, une *radiothérapie* et/ou une *curiethérapie* (voir encadré) peuvent être envisagées.

POUR LES CANCERS DE STADE AVANCÉ

Certaines femmes ne se font pas dépister ou présentent une tumeur qui se développe très rapidement : « *Leur cancer est alors découvert à un stade avancé et le risque de récidive est plus important* », reprend le Dr Ngô. Cela représente encore 50 % des cas, pour lesquels radiothérapie et *chimiothérapie* sont indispensables, éventuellement suivies d'une chirurgie radicale (retrait de l'ensemble de l'appareil reproducteur : utérus, vagin, ...

© VOISIN/PHANIE

Frottis cervicovaginal, dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus et des MST.

Chimiothérapie : traitement médicamenteux contre le cancer, qui vise à éliminer les cellules cancéreuses dans le corps tout entier, même celles qui ne sont pas détectées par les techniques d'imagerie.
Curiethérapie : radiothérapie interne, consistant à implanter des sources radioactives directement au cœur de la tumeur cancéreuse.
Ganglion sentinelle : seul le (ou les) premier ganglion lymphatique le plus proche de la tumeur est ôté, puis analysé par un anatomopathologiste pour savoir s'il contient ou non des cellules cancéreuses. Cette technique permet de réserver le curage ganglionnaire aux seules patientes qui le nécessitent.
Radiothérapie : traitement par des rayons qui détruisent les cellules cancéreuses et bloquent leur capacité à se multiplier.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

	Rang parmi les cancers féminins (en nombre total)	Incidence (nouveaux cas estimés par an)	Nombre de décès estimé en 2012	Taux de survie à 5 ans
CANCER DE L'ENDOMÈTRE	4e	7 275	2 025	76 %
CANCER DE L'OVAIRE	8e	4 615	3 140	40 % à 90 %
CANCER DU COL DE L'UTÉRUS	11e	3 028	1 102	66 %

Source : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 (INCa, 2013)

Voir infographie en p. 23.

... ovaires, trompes). Enfin, dans les cas les plus avancés où le cancer a envahi d'autres organes (métastases), le traitement repose sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie externe.

Pour ces formes avancées de cancer, des recherches sont en cours pour développer des thérapies ciblées, c'est-à-dire des médicaments qui bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses *« Nous développons des médicaments anti-EGFR qui inhibent un facteur de croissance des cellules cancéreuses. Mais pour l'instant, les résultats ne permettent pas la généralisation de leur utilisation »*, précise le Dr Ngô. Les médecins testent également des vaccins thérapeutiques contre le HPV, dont l'objectif est de stimuler les défenses immunitaires contre les cellules infectées par le virus. Mais là non plus, rien de probant pour l'instant. *« Nous participons à une étude internationale visant à mieux caractériser les tumeurs, identifier des particularités moléculaires, en lien avec le pronostic de guérison et la réponse de la patiente au traitement. L'objectif est de pouvoir adapter la prise en charge selon le type de tumeur mais aussi donner des pistes pour développer des thérapies ciblées »*, ajoute le Dr Ngô.

© IMM-GARO/PHANIE

➥ **Avec la curiethérapie, on place, avec des aiguilles fines, une source radioactive directement dans l'utérus.**

La curiethérapie, une spécialité française

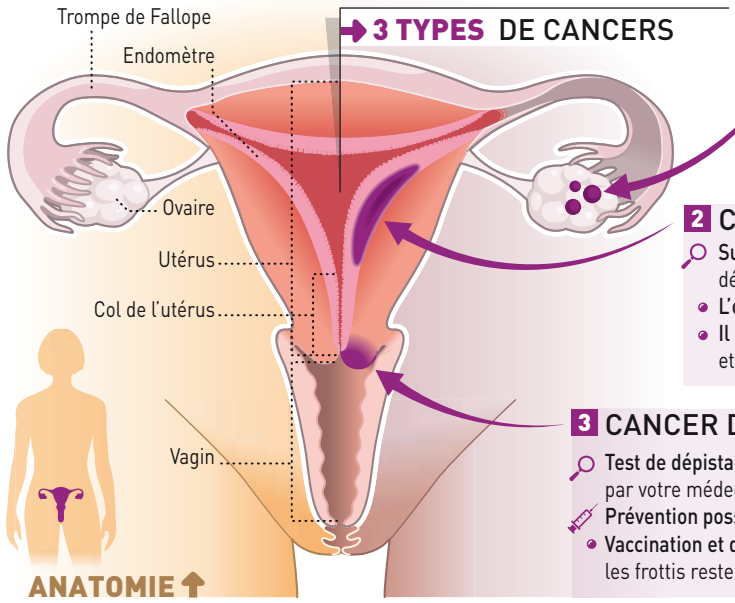
« *Pour traiter une tumeur du col de l'utérus, quel que soit son stade, la curiethérapie est une option très utilisée en France* », rapporte le Dr Christine Haie-Meder, chef du service de Curiethérapie à l'Institut Gustave-Roussy (Villejuif). En pratique, une source radioactive d'iridium 192 de petite taille (5 mm de long environ) est introduite via des canules, durant 20 à 30 minutes dans la tumeur. L'opération est renouvelée toutes les heures durant plusieurs jours, cela nécessite donc une hospitalisation de la patiente de 3 à 6 jours en fonction du stade de la maladie. Pour les cancers peu évolués, cette curiethérapie intervient avant la chirurgie, pour réduire le volume tumoral et faciliter l'opération. À un stade plus avancé, elle vient en complément d'une radiothérapie et une chimiothérapie concomitante. *« Ces dernières années, l'amélioration des techniques d'imagerie, notamment l'IRM qui fournit des images en 3D, nous a permis de rendre la curiethérapie beaucoup plus précise et efficace et d'épargner ainsi les tissus sains avoisinants »*, précise le Dr Haie-Meder.

Vaccination et dépistage, deux piliers de la prévention

- Disponibles depuis 2006, des vaccins protègent contre les principales souches de papillomavirus humain (HPV), incriminées dans 70 % des cancers du col de l'utérus.
- En France, la vaccination est recommandée chez les jeunes filles, avant le début de leur activité sexuelle (entre 11 et 14 ans), ou en rattrapage (15 à 19 ans).
- Vaccinée ou non, une femme doit continuer de se faire régulièrement dépister : seul un frottis permet de détecter les lésions précancéreuses (voir Vrai/Faux, plus loin).

LES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Certains signes particuliers comme des saignements anormaux (en dehors des règles, ou après la ménopause), la présence d'une gène abdominale (lourdeurs voire douleurs pelviennes), et/ou une augmentation inexpliquée du volume abdominal peuvent évoquer un cancer gynécologique. Ils doivent amener à consulter rapidement un médecin.



3 TYPES DE CANCERS

1 CANCER DE L'OVAIRE

- Pas de test de dépistage
- Progression souvent rapide et asymptomatique.
- Souvent découvert à un stade avancé
- 1 cas sur 10 lié à une prédisposition génétique

2 CANCER DE L'ENDOMÈTRE

- Survient en général après la ménopause, détecté à cause de saignements anormaux.
- **L'obésité et le diabète** augmentent sont des facteurs de risque avérés.
- **Il existe une prédisposition génétique** (Syndrome de Lynch) et les patientes peuvent bénéficier d'une surveillance particulière.

3 CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

- **Test de dépistage précoce :** frottis cervical (à faire réaliser régulièrement par votre médecin généraliste, votre gynécologue ou une sage-femme)
- **Prévention possible par vaccination contre le virus HPV.**
- **Vaccination et dépistage par frottis sont complémentaires :** les frottis restent indispensables même chez les femmes vaccinées.

© Lorenzo Trimon

Le cancer de l'endomètre : fréquent mais peu connu

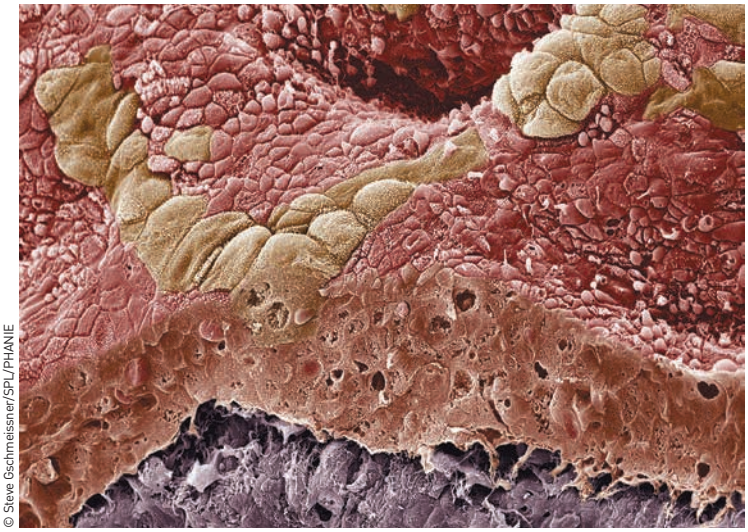
Le cancer de l'endomètre se développe au niveau de la muqueuse interne de l'utérus. *« C'est le plus courant des cancers gynécologiques, et il est de plus en plus fréquent ces dernières années »*, souligne le Pr Fabrice Lecuru, chef du service de Chirurgie cancérologique gynécologique et du sein à l'Hôpital européen Georges-Pompidou (Paris). Le cancer de l'endomètre reste cependant méconnu, notamment parce qu'il n'existe aucun moyen de prévention ni de dépistage.

La maladie survient généralement après la ménopause : l'âge moyen lors du diagnostic est de 68 ans. Comme il se manifeste très tôt par des saignements, il est souvent détecté à un stade précoce. La chirurgie radicale reste pourtant le traitement de référence, avec une ablation complète de l'utérus (hystérectomie) et des organes annexes (ovaires et trompes), à laquelle s'ajoute parfois un retrait des ganglions (*curage ganglionnaire*). Selon les caractéristiques de la tumeur et le pronostic qui en découle pour la patiente, le ...

… traitement peut inclure des rayons : une curiethérapie (voir page 22) et/ou une radiothérapie externe. Un traitement médicamenteux peut aussi être envisagé (chimiothérapie et/ou une *hormonothérapie* 🔍).

DES TRAITEMENTS ADAPTÉS À LA GRAVITÉ DE L'ATTEINTE

Pour deux patientes sur trois, le pronostic de guérison est plutôt bon. Pour ces dernières, la tendance actuelle est à la désescalade thérapeutique : *« Pour les tumeurs à faible risque de récidive, plusieurs études semblent montrer qu'il n'est pas utile de faire systématiquement un curage ganglionnaire,* explique le Dr Anne-Sophie Bats, chirurgien à l'Hôpital européen Georges-Pompidou (Paris). *La pertinence de la technique du* ganglion sentinelle 🔍*, où seuls quelques ganglions proches de la tumeur sont ôtés, est donc actuellement évaluée, à travers un essai clinique. »*
D'autres études ont permis de préciser dans quelle situation la curiethérapie est suffisante comme traitement de prévention d'une récidive. Et l'on sait désormais identifier les patientes pour lesquelles il n'est plus nécessaire de prescrire une radiothérapie externe après l'opération chirurgicale.



© Steve Gschmeissner/SPL/PHANIE

➥ **Endomètre montrant des cellules cancéreuses (verdâtre). Micrographie électronique à balayage.**

Pour les tumeurs de moins bon pronostic, *« on préfère au contraire opter pour des traitements plus agressifs avec de la chimiothérapie et de la radiothérapie systématiques »,* précise le Pr Lecuru. Des recherches ont lieu pour développer des thérapeutiques plus ciblées, en fonction de certaines caractéristiques moléculaires des tumeurs.
Plusieurs types d'inhibiteurs, bloquant le métabolisme particulier des cellules tumorales de l'endomètre, font l'objet d'essai clinique. Reste à préciser quelles molécules correspondent le mieux à quel type de tumeur. ❙

Syndrome de Lynch

Sous ce nom sont regroupés plusieurs cancers très différents mais qui sont tous liés à une même prédisposition génétique : une mutation génétique héréditaire qui affecte un gène impliqué dans la réparation de l'ADN lors de la multiplication cellulaire.
La personne porteuse a un risque élevé de développer un cancer du côlon, mais l'endomètre est aussi concerné. Plus rarement les cancers frappent les ovaires, l'intestin grêle, l'estomac, les voies biliaires ou urinaires. Parmi les gènes incriminés : entre autres MLH1, MSH2 et MSH6.
Les personnes porteuses d'une mutation dans un de ces gènes font l'objet d'une surveillance particulière. Il est ainsi recommandé à ces femmes de réaliser, tous les un à deux ans, dès l'âge de 30 ans, une échographie endovaginale (de l'intérieur du vagin) et un prélèvement endométrial afin de détecter précocement un éventuel cancer de l'endomètre.

🔍 **Curage ganglionnaire :** ablation complète des ganglions lymphatiques situés dans la zone de la tumeur.
Ganglion sentinelle : seul le (ou les) premier ganglion lymphatique le plus proche de la tumeur est ôté, puis analysé par un anatomopathologiste pour savoir s'il contient ou non des cellules cancéreuses. Cette technique permet de réserver le curage ganglionnaire aux seules tumeurs qui le nécessitent.
Hormonothérapie : approche médicamenteuse visant à bloquer la production d'une hormone.

© DR

POINT DE VUE DU PARRAIN DU DOSSIER

Pr Fabrice Lecuru, chef du service de Chirurgie cancérologique gynécologique et du sein, Hôpital européen Georges-Pompidou (Paris).

On entend beaucoup parler du développement de nouveaux médicaments, mais qu'en est-il de la recherche en chirurgie ?

Fabrice Lecuru : Dans cette discipline aussi des essais cliniques sont menés ! On évalue notamment la place de la chirurgie dans la prise en charge des cancers gynécologiques : vaut-il mieux qu'elle intervienne avant ou après la chimiothérapie par exemple ? Mais ces essais sont plus difficiles à financer, puisqu'il n'y a pas l'industrie pharmaceutique pour aider. Nous dépendons donc exclusivement des financements publics et des fondations ou associations.

Quel est l'objet de vos travaux de recherche ?

F. L. : De nombreux essais cliniques sont en cours pour diminuer les effets secondaires des interventions chirurgicales et améliorer la qualité de vie des patientes, c'est ce qu'on appelle la désescalade thérapeutique. Pour les cancers de l'endomètre et du col de l'utérus par exemple, des essais ont évalué l'intérêt de la technique du *ganglion sentinelle* afin de minimiser le risque de *lymphœdème*. Dans notre service, nous participons ainsi à une dizaine d'essais cliniques dans le domaine de la chirurgie.

L'organisation actuelle des soins en France permet-elle une bonne prise en charge de tous les cancers gynécologiques ?

F. L. : Aujourd'hui, toutes les équipes accréditées pour les cancers gynécologiques sont logiquement autorisées à traiter des cancers de l'ovaire. Mais cela devrait être réservé à un nombre d'équipes plus restreint, qui ont l'habitude de gérer ces cancers, complexes et rares, et qui traitent un nombre suffisant de patientes chaque année. On sait qu'en France, le pronostic pour ces cancers est très variable selon l'équipe médicale. Ces disparités régionales ne devraient plus exister.

Ganglion sentinelle : seul le (ou les) premier ganglion lymphatique le plus proche de la tumeur est ôté, puis analysé par un anatomopathologiste pour savoir s'il contient ou non des cellules cancéreuses. Cette technique permet de réserver le curage ganglionnaire aux seules tumeurs qui le nécessitent.
Lymphœdème : gonflement d'un membre par accumulation de liquide lymphatique, à cause, par exemple, de la disparition de certains ganglions lymphatiques. On parle de « grosse jambe »

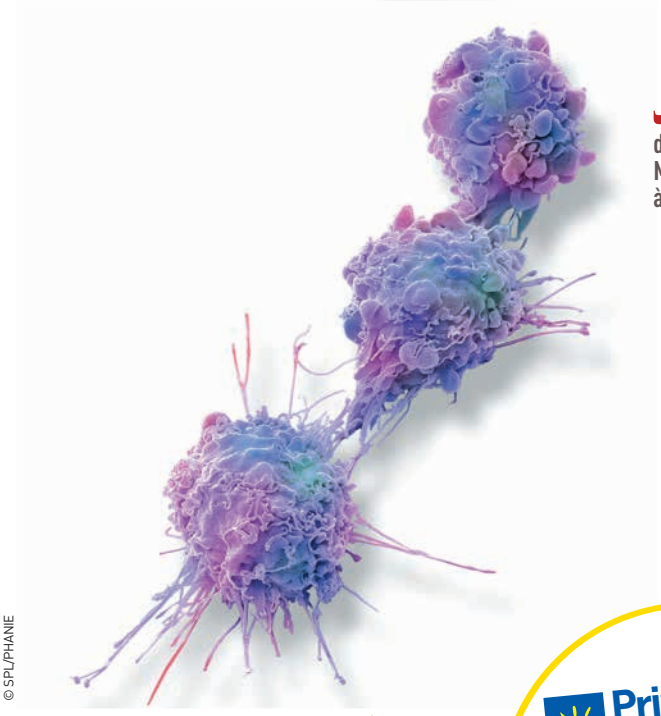
Le cancer de l'ovaire : frapper plus fort grâce aux thérapies ciblées

« *Il n'y a pas un mais plusieurs cancers de l'ovaire qui sont des maladies très différentes* », explique d'emblée le Pr Fabrice Lecuru, chef du service de Chirurgie cancérologique gynécologique et du sein, de l'Hôpital européen Georges-Pompidou (Paris). Le plus souvent, il s'agit d'un cancer appelé « séreux de haut grade » : « *Il naît dans la trompe et se répand ensuite dans l'ovaire puis le péritoine et la cavité intra-abdominale. Ce cancer est en général découvert tardivement car il provoque peu de symptômes* », ou des signes non spécifiques. L'âge moyen de diagnostic est 63 ans.

UN CANCER QUI RÉCIDIVE RAPIDEMENT

La chirurgie est le traitement de référence avec une ablation complète de la tumeur et des organes touchés. Par ailleurs, « *comme ce cancer est très sensible à la chimiothérapie, ce traitement est systématique. On y adjoint aussi une thérapie ciblée avec du bevacizumab, un médicament* antiangiogénique *qui empêche la croissance de nouveaux* ...

Antiangiogénique : médicament dont l'objectif est d'empêcher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, indispensables à la croissance de la tumeur cancéreuse puisqu'ils lui apportent nutriments et oxygène.



© SPL/PHANIE

➥ Cellules cancéreuses du cancer de l'ovaire. Microscopie électronique à balayage.

Prix Jean Bernard 2014

Le Pr Stoppa-Lyonnet a reçu, en 2014, le prix Jean-Bernard de la FRM. Cette récompense honore une personnalité du monde scientifique qui a enrichi, par l'exposé de ses recherches, les connaissances du public dans le domaine de la santé.

AVIS DE L'EXPERT

© DR

Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, chef du service de Génétique de l'Institut Curie, professeure de génétique à l'université Paris Descartes.

Explorer les gènes BRCA

« Nous sommes tous porteurs des gènes BRCA1 et BRCA2 et en avons deux copies de chaque. Environ 1 personne sur 500 est porteuse d'une altération de l'un ou l'autre de ces gènes, sur une seule copie seulement. Les femmes porteuses d'une de ces altérations génétiques, qu'elles ont héritée de l'un de leurs parents, ont un risque élevé de cancer du sein et de l'ovaire. Des tests de prédisposition sont aujourd'hui entrés dans la pratique clinique, mais beaucoup reste à faire pour estimer plus précisément les risques individuels. L'identification de facteurs qui modifient ces risques permettra de creuser de nouvelles voies de prise en charge. Un effort international est nécessaire pour conduire ces recherches. Les tests de prédisposition aux cancers sont emblématiques de la médecine dite « prédictive », que l'on peut définir comme une meilleure connaissance des risques pour éviter ou limiter l'impact attendu de la maladie. »

... *vaisseaux sanguins autour de la tumeur et l'asphyxie ».* Des recherches sont en cours pour préciser la meilleure séquence thérapeutique : il s'agit d'identifier, selon les caractéristiques moléculaires de la tumeur, s'il vaut mieux opérer d'abord puis traiter par chimiothérapie et bevacizumab, ou si les traitements médicamenteux doivent précéder la chirurgie.

Malgré ces espoirs thérapeutiques, le cancer de l'ovaire récidive très souvent et très rapidement : en majorité dans les dix-huit à vingt-quatre mois après la rémission. D'autres voies de traitement doivent donc être envisagées. C'est le cas notamment de la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP) : les médicaments, sous forme liquide et chauffés à 42 °C, sont versés directement dans la cavité abdominale où ils agissent pendant trente à quatre-vingt-dix minutes.

AGIR SUR L'ADN POUR LES CANCERS GÉNÉTIQUES

Dans 10 à 20 % des cas, ces cancers de l'ovaire fréquents, dits « séreux de haut grade », sont liés à une mutation génétique sur le gène BRCA1 ou BRCA2 (lire le témoignage du Pr Stoppa-Lyonnet ci-contre). Il s'agit alors de *« cancers encore plus sensibles à la chimiothérapie, pour lesquels on dispose d'un traitement spécifique : l'olaparib. En bloquant les enzymes PARP, ce médicament empêche les cellules cancéreuses de réparer leur ADN et elles meurent très rapidement »,* décrit le Pr Lecuru. Pour l'instant, l'olaparib est réservé aux traitements des récidives de cancer de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA.

D'AUTRES CANCERS SANS TRAITEMENT EFFICACE...

Pour les autres cancers de l'ovaire, l'un appelé « séreux de bas ...

... grade » et l'autre « mucineux », les médecins sont plus démunis. Ces tumeurs sont, en effet, très peu sensibles aux chimiothérapies classiques. Plusieurs pistes de recherche sont donc explorées. De nouveaux médicaments, comme les anti-MEK, ciblent spécifiquement les causes de la malignité. *« D'autres médicaments empêchent la croissance de vaisseaux sanguins autour de la tumeur [anti-angiogéniques],* précise le Pr Éric Pujade-Lauraine, chef du Centre des cancers de la femme et recherche clinique à l'Hôtel-Dieu (Paris). *Ils sont en cours d'évaluation et les résultats sont très encourageants. Mais la question qui nous occupe beaucoup en ce moment c'est de savoir si les anti-PARP, comme l'olaparib, peuvent bénéficier à d'autres tumeurs que celles porteuses d'une mutation BRCA. »* Une vaste étude, coordonnée par des chercheurs français, tente actuellement de répondre à cette question : elle consiste à tester la combinaison d'anti-PARP et d'antiangiogénique en première intention, sur toute forme de cancer de l'ovaire, en espérant augmenter le taux de guérison.

LA PISTE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Autre approche de thérapie ciblée : l'immunothérapie, qui a déjà fait ses preuves contre des tumeurs non gynécologiques particulièrement graves. Des essais cliniques sont prévus dès l'année prochaine pour tester l'efficacité de certaines molécules. En pratique, l'objectif est de restaurer le bon fonctionnement du système immunitaire, et plus particulièrement des *lymphocytes T*, dans la lutte contre les cellules tumorales. *« On va tester ces molécules d'immunothérapie chez tous types de patientes et à toutes les étapes - première déclaration de la maladie et récidives -. Mais il nous faudra ensuite certainement trouver des biomarqueurs nous permettant d'identifier quelles sont les patientes qui tirent le plus bénéfice de cette approche thérapeutique »,* précise le Pr Pujade-Lauraine.

Lymphocytes T : cellules du système immunitaire « patrouillant » dans la lymphe, le sang, les tissus... et pouvant détruire les cellules infectées ou les cellules tumorales.

FICHE PRATIQUE

S'INFORMER

• Sur le site de l'Institut national du cancer, retrouvez les guides patients ALD (affection longue durée) concernant deux cancers gynécologiques :

Cancer de l'ovaire :
www.e-cancer.fr/content/download/95895/1021004/file/ALD-KOV-GP.pdf

Cancer invasif du col de l'utérus :
www.e-cancer.fr/content/download/95898/1021028/file/ALD-KCU-GP.pdf

S'ENTRAIDER

• ***L'association Seintinelles,*** soutenue par l'INCa, a pour objectif, purement caritatif, de favoriser une collaboration plus étroite entre les chercheurs, les médecins et la société civile. Cela passe notamment par la création d'une base de données de volontaires qui acceptent d'être sollicités par les chercheurs en cancérologie.
www.seintinelles.com
40, rue Rémy-Dumoncel – 75014 Paris

• ***IMAGYN*** est une association visant à sensibiliser, soutenir et informer les patientes atteintes de cancers gynécologiques et leur entourage.
www.arcagy.org/arcagy-organisation-et-recherche/index.php?id=1556
Hôpital Hôtel-Dieu - 1, parvis Notre-Dame – Place Jean-Paul-II – 75004 Paris
Tel : 01 42 34 83 23 / imagyn@imagyn.fr

Après un cancer gynécologique, on ne peut plus avoir d'enfant.

FAUX _Tout dépend du traitement. Certains sont radicaux (tout l'appareil reproducteur a été ôté : utérus, ovaires, trompes de Fallope…), mais d'autres permettent de conserver une partie plus ou moins importante des organes reproducteurs. Toute femme de moins de 40 ans amenée à subir de tels traitements se voit alors proposer une consultation avec un spécialiste de l'onco-fertilité. Plusieurs options peuvent être envisagées, permettant de mettre en œuvre plus tard une procréation médicalement assistée (cryoconservation des ovocytes ou du tissu ovocytaire, par exemple).

Le cancer du col de l'utérus est fréquent.

FAUX _En termes de fréquence, ce n'est que le 11e cancer chez la femme, loin derrière le cancer de l'endomètre (au 4e rang) et de l'ovaire (8e rang). Mais il est très médiatisé car contrairement aux deux autres, il bénéficie d'une méthode de prévention relativement efficace (vaccination contre les papillomavirus humains -HPV- incriminés dans 70 % des cas de cancer du col de l'utérus) et d'une technique de dépistage facile à mettre en œuvre (frottis cervical qui peut être réalisé par un médecin généraliste, un gynécologue ou une sage-femme. Recommandé tous les trois ans aux femmes de 25 à 65 ans).

Même vaccinée contre le virus HPV, une femme doit quand même subir des frottis régulièrement.

VRAI _Les vaccins commercialisés actuellement en France protègent contre les papillomavirus humains (HPV) de types 16 et 18, potentiellement cancérigènes, et contre les types 6 et 11, non cancérigènes mais à l'origine du développement de lésions bénignes, dites « condylomes » (ou verrues génitales). Les types 16 et 18 sont incriminés dans 70 % des cancers du col de l'utérus. La vaccination n'élimine donc pas totalement le risque d'infection et de tumeur. C'est pourquoi même les femmes vaccinées doivent régulièrement se faire pratiquer des frottis. C'est le seul examen permettant de détecter précocement des lésions précancéreuses.

Les cancers de l'ovaire, c'est héréditaire.

FAUX VRAI _Dans la grande majorité des cas, les cancers de l'ovaire surviennent de façon sporadique, sans qu'aucun facteur héréditaire ne puisse être mis en cause. Mais 10 à 20 % de ces cancers environ sont liés à une prédisposition génétique. Le plus souvent, il s'agit d'une mutation sur le gène BRCA1 ou BRCA2, qui est aussi liée au cancer du sein. Plus rarement, il peut s'agir d'un syndrome de Lynch, qui prédispose aussi au cancer colorectal et au cancer de l'endomètre notamment. Dans ces cas-là, les cancers de l'ovaire ont tendance à survenir plus jeune et assez souvent plusieurs cas ont déjà été identifiés dans la famille. Mais ceci n'est pas une règle obligatoire. C'est pourquoi la Haute Autorité de Santé recommande qu'une recherche de mutations génétiques soit réalisée chez toute femme de moins de 70 ans atteinte de cancer de l'ovaire et ceci grâce à une consultation d'oncogénétique.

Prendre la pilule protège contre certains cancers gynécologiques.

VRAI _Plusieurs études ont démontré que prendre une pilule contraceptive diminue le risque de survenue de cancer de l'ovaire et de cancer de l'endomètre, et ce d'autant plus qu'elle a été prise longtemps. Ce sont en effet des cancers influencés notamment par les hormones féminines. Comme la pilule stoppe l'ovulation, elle diminue donc les variations hormonales qu'elle implique (de fait, la grossesse est aussi un facteur de protection contre ces cancers !) L'effet protecteur semble proportionnel à la durée de la prise et pourrait persister jusqu'à quinze ans après l'arrêt de la pilule.

« La recherche, c'est plein de petits pas qui permettent d'en faire de grands »

Depuis dix ans, le comédien Thierry Lhermitte parraine la Fondation. Un rôle qu'il remplit avec bonheur et qui le passionne de plus en plus. Son engagement lui a aussi permis de constater combien le soutien de la FRM est essentiel pour la recherche.

© Stéphanie Jayet

THIERRY LHERMITTE
Parrain de la Fondation

Vous parrainez la Fondation depuis dix ans. Quelles évolutions vous ont le plus marqué ?
L'action de la Fondation s'est considérablement développée. En particulier, j'ai vu combien les montants consacrés à la recherche ont été accrus, puisqu'ils atteignent aujourd'hui plus de 40 millions d'euros. Cette augmentation est, bien sûr, à mettre en lien avec les besoins croissants des chercheurs qui, pour favoriser les progrès thérapeutiques, doivent recourir à des technologies de plus en plus sophistiquées et donc coûteuses.

Quel aspect du fonctionnement de la Fondation vous a le plus intéressé ?
La rigueur avec laquelle la FRM procède pour identifier et retenir les recherches qu'elle soutient est remarquable. J'ai eu la chance de pouvoir assister à une réunion du Conseil scientifique, l'instance en charge de cette sélection. J'y ai vu beaucoup de sérieux mais aussi de cordialité.

Vous vous rendez régulièrement dans les laboratoires soutenus par la Fondation. Vous semblez apprécier cet exercice, pourquoi ?
Je suis sensible à la recherche en général et je visite 5 à 10 fois par an des laboratoires partout en France. Cela me fascine de voir tous ces petits pas réalisés qui aboutissent, grâce à l'acharnement des chercheurs, à de grands pas. Ceux-ci font à la fois preuve d'une grande inventivité et d'une extrême rigueur. J'apprécie beaucoup de rencontrer les équipes, elles sont extraordinaires, j'apprends énormément auprès d'elles.
On pense au départ être intéressé par un domaine plus que par un autre mais les chercheurs savent si bien expliquer leurs travaux que tout devient clair et passionnant.

Que vous disent les chercheurs à propos de la Fondation ?
Qu'elle est absolument indispensable ! Sans elle, ce serait la catastrophe. Ils sont très heureux qu'elle puisse les soutenir, car sinon ils n'avanceraient pas aussi vite.
Les équipes se disent également très demandeuses d'interdisciplinarité, pour rapprocher les compétences : biologie, physique, informatique, etc. Ce que la Fondation encourage.

Quel message auriez-vous envie de transmettre aux donateurs de la FRM ?
Ces derniers jouent un rôle primordial pour les progrès de la recherche médicale. Par exemple, leur générosité vient de permettre de découvrir, dans la maladie de Parkinson, qu'une protéine virale réduisait la dégénérescence des neurones cérébraux. Un nouvel espoir pour la mise au point de thérapies.
Et ce n'est qu'un exemple, parmi tant d'autres, car la Fondation pour la Recherche Médicale s'intéresse à tous les domaines médicaux. J'invite donc chacun à poursuivre son soutien à la Fondation : c'est la santé de tous qui est en jeu.

LES PRIX 2015 DE LA FONDATION

© O. Pasquiers / Le Bar Floréal

Marina Carrère d'Encausse et Nagui, lors de la cérémonie de remise de Prix 2014.

LE GRAND PRIX

Philippe Sansonetti
Le Grand Prix rend hommage à une personnalité du monde scientifique de renommée internationale, pour sa contribution majeure au progrès de la connaissance scientifique dans le domaine médical. Il lui est remis pour sa contribution exceptionnelle à la connaissance médicale.

11 PRIX SCIENTIFIQUES

Prix Raymond Rosen, provient d'un legs de Jeanne Rosen. Il est destiné à financer la recherche sur le cancer. Lauréate : **Michelle Debatisse-Buttin**

Prix Jeanne-Philippe Beziat, provient d'un legs de Rose Rouanet. Il est remis à un chercheur pour sa contribution en cardiologie. Lauréat : **Christophe Bauters**

Prix Yvette Rouanet, provient d'un legs de Rose Rouanet. Il est remis à un chercheur pour sa contribution en cardiologie. Lauréate : **Élisabeth Tournier-Lasserve**

Prix Fondation Guillaumat-Piel, provient d'un don de Louise Guillaumat. Il est destiné à financer la recherche sur les maladies infantiles et/ou du sang, et/ou ostéoarticulaires. Lauréate : **Marie-Hélène Lafage-Proust**

Prix Rose Lamarca, provient d'un legs de Henri Lamarca. Il est remis à un chercheur pour sa contribution exceptionnelle en recherche clinique. Lauréate : **Karine Clément**

Prix François Petay, provient d'une donation de Michel Petay. Il est remis à un chercheur dont les travaux portent sur la broncho-pneumopathie obstructive chronique ou autres maladies pulmonaires. Lauréat : **Thomas Similowski**

Prix Jacques Piraud, provient d'une donation de Marcel Piraud. Il est destiné à financer la recherche sur les maladies infectieuses. Lauréate : **Maryse Lebrun**

Prix Rachel Ajzen et Léon Iagolnitzer, provient d'un don de Daniel Iagolnitzer. Il soutient des recherches fondamentales dans le domaine de la compréhension des mécanismes du vieillissement, et en particulier en ce qui concerne le cerveau dans les conditions normales et pathologiques. Lauréat : **Thierry Galli**

Prix Lucien Tartois, provient d'une donation de Lucien Tartois. Il est destiné à financer des recherches en oncologie, immunologie ou virologie. Lauréat : **Jonathan Ewbank**

Prix Jean-Paul Binet, provient d'une donation de Jean-Paul Binet. Il est destiné à récompenser des recherches cliniques ou expérimentales sur les pathologies cardiovasculaires ou sur les xénogreffes. Lauréat : **Frédéric Jaisser**

Prix Camille Woringer, provient d'un legs de Camille Woringer. Il est destiné à financer la recherche sur les maladies du cerveau. Lauréate : **Catherine Lubetzki**

2 PRIX DE RECHERCHE

Prix Fondation Victor et Erminia Mescle, provient d'une donation de Marie-Agnès Mescle-Moreau. Il est destiné à financer la recherche sur la transplantation d'organes et la thérapie cellulaire. Lauréat : **José Cohen**

Prix Fondation Line Pomaret-Delalande, provient d'une donation de Sylvie Pomaret. Il est destiné à financer un jeune chercheur pendant les trois premières années de sa thèse de sciences sur une maladie rare. Lauréate : **Olfat Malak**

2 PRIX DE LA COMMUNICATION

Prix Jean Bernard, créé en hommage au Pr Jean Bernard, cofondateur de la FRM. Il honore un éminent représentant du monde scientifique qui a su enrichir par l'exposé de ses recherches la connaissance du public sur la santé. Lauréat : **Michel Aubier**

Prix Claudine Escoffier-Lambiotte, créé à la mémoire de Claudine Escoffier-Lambiotte, journaliste au *Monde* et cofondatrice de la Fondation. Il distingue le talent d'un journaliste mis au service du public pour une information de qualité sur les sciences de la vie et de la santé. Lauréate : **Sandrine Cabut**

Assurance-vie

Un placement attractif pour financer la recherche

Désigner la Fondation comme bénéficiaire d'une assurance-vie est un geste généreux de soutien à la recherche médicale. Souple et efficace, l'assurance-vie bénéficie d'un cadre juridique et fiscal favorable.

Un dispositif avantageux. Souscrite auprès d'une compagnie d'assurances ou de tout autre organisme financier, l'assurance-vie est non seulement une formule d'épargne visant à se constituer un capital ou une rente mais aussi un moyen simple de transmettre son patrimoine. Contrairement à d'autres placements, l'assurance-vie est débloquée et les fonds sont transmis en dehors du règlement de la succession[1] du souscripteur. Cette opération bénéficie d'une fiscalité attractive différente de celle applicable aux successions.

La Fondation pour bénéficiaire. Reconnue d'utilité publique, la Fondation peut recevoir des capitaux issus d'une assurance-vie et, en raison de son statut, elle est exonérée de fiscalité. Vous pouvez donc la désigner comme bénéficiaire pour tout ou partie de votre contrat. Et être assuré que l'intégralité des sommes données lui seront versées.

Comment procéder ? Il vous suffit de renseigner précisément, dans les clauses du contrat, le nom et l'adresse exacte du bénéficiaire[2]. Attention aux formulations peu précises comme « à la recherche ». Il faut être le plus clair possible pour que votre volonté soit bien respectée et votre capital bien attribué, ou pour éviter que votre contrat ne tombe en déshérence (voir encadré).

Soutenir la Fondation et aussi ses proches. Il est possible de partager la clause bénéficiaire de son assurance-vie, on parle alors de démembrement. Cela revient à partager le bénéfice de son capital et de ses revenus entre un usufruitier et un nu-propriétaire. Par exemple, le conjoint (usufruitier) pourra recevoir les revenus du placement et la Fondation (nu-propriétaire) disposera du capital du vivant de l'usufruitier avec son accord, ou à son décès.

Pour la Fondation, l'assurance-vie est une forme de générosité intéressante, car l'intégralité des sommes épargnées lui est versée rapidement ; des projets de recherche[3] peuvent ainsi être financés au plus vite.

1. Sous certaines conditions.
2. **Fondation pour la Recherche Médicale – 54, rue de Varenne – 75007 Paris**
3. Votre soutien peut être consacré à un ou plusieurs domaines de recherche de votre choix.

À savoir : Plusieurs lois obligent les assureurs à prévenir les bénéficiaires de l'existence d'une assurance-vie et de s'informer, au moins chaque année, du décès éventuel de tous leurs clients.

©O.Pasquiers/Le bar F.

Pour en savoir plus : Céline Ponchel-Pouvreau, responsable du service Libéralités. Tél. : 01 44 39 75 67 - Email : celine.ponchel@frm.org - Demandez la brochure Legs, donations et assurances-vie grâce au bulletin ci-dessous.

BULLETIN DE SOUTIEN

M1510FDZ01R

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

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

❑ 20 € ❑ 25 € ❑ 30 €
❑ 40 € ❑ 50 € ❑ autre.....

❑ **Oui,** je souhaite contribuer à soutenir *Recherche & Santé* en recevant ou en offrant 4 numéros (un an) pour 10 €, que je joins par chèque libellé à l'ordre de : **Fondation pour la Recherche Médicale.**

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Réductions fiscales : 66 % de votre don est déductible de vos impôts à concurrence de 20 % de votre revenu net imposable. Vous recevrez un reçu fiscal. Si vous êtes redevable de l'ISF (Impôt de solidarité sur la fortune), vous pouvez déduire 75 % de vos dons de votre ISF, dans la limite de 50 000 euros.

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

Conformément à la loi du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux informations vous concernant.
Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions par courrier d'autres sociétés (ou organismes). **Si vous ne le souhaitez pas, vous pouvez cocher la case ci-contre ❑**

DON en CONFIANCE comitecharte.org

FONDATION POUR LA RECHERCHE MEDICALE

LÉGUEZ
LE PROGRÈS MÉDICAL

Depuis 68 ans, **la Fondation pour la Recherche Médicale finance la recherche médicale dans tous les domaines :** cancers, maladie d'Alzheimer, de Parkinson, maladies cardiovasculaires, les leucémies...
Cette approche pluridisciplinaire profite à la lutte contre toutes les maladies, pour la santé de tous.
La Fondation agit exclusivement grâce à la générosité des donateurs qui lui apporte l'indispensable soutien sans lequel elle ne pourrait assurer sa mission.
Grâce à la recherche médicale, beaucoup de pathologies ont été combattues et beaucoup de souffrances apaisées ou évitées. Mais nombreux restent les défis à relever, les vaccins à découvrir, les traitements à inventer !
La recherche a toujours besoin d'être soutenue.

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

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

FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

DON en CONFIANCE

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

Fondation pour la Recherche Médicale, 54 rue de Varenne 75 007 Paris - www.frm.org

Coupon à retourner à la **Fondation pour la Recherche Médicale**

☐ je souhaite recevoir sous pli confidentiel la brochure sur les legs, donations et assurances-vie
☐ je souhaite être contacté(e) par téléphone de préférence entre .....h et .....h

Ces demandes ne m'engagent en aucune façon.

Nom : ..... Prénom : .....
Adresse : ..... Code postal : .....
Ville : ..... Téléphone : .....

L1510LLRS00

Conformément à la loi du 6/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux informations vous concernant, en vous adressant à la Fondation. Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions d'autres organismes. Si vous ne le souhaitez pas, vous pouvez cocher la case ci-jointe. ☐