FRM
FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

FRM.ORG

RECHERCHE & SANTÉ

#158
2e trimestre 2019

Radio France / Christophe Abramowitz

Partenariat avec France Inter
Retrouvez ce dossier dans « La tête au carré » de Mathieu Vidard.

LUNDI 15 AVRIL.

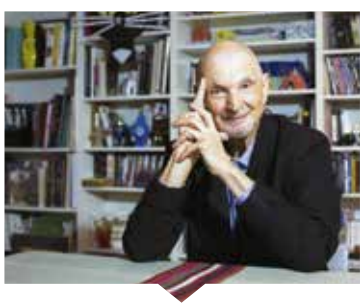
DOSSIER

Maladies auto-immunes : **des maladies aux multiples visages**

EN DIRECT D'UN LABO

04
ASTHME ALLERGIQUE
Les mécanismes de l'inégalité hommes-femmes

L'INTERVIEW DE MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE



06
ÉCRANS
Pour les grands uniquement ?

TECHNOLOGIES INNOVANTES

08
ÉPILEPSIE
Un cerveau virtuel pour améliorer les traitements

LA RÉUSSITE EST HUMAINE

10
CHERCHEUR À LA UNE
Patrick Collombat

LES ÉCHOS DE LA RECHERCHE

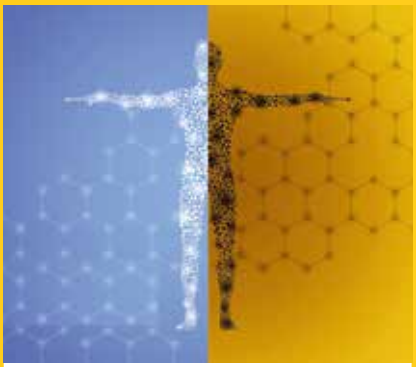
12
PSYCHIATRIE
Mieux manger protège de la dépression

14
CANCERS
Une nouvelle stratégie pour maîtriser les tumeurs

15
VIH
Une protéine sentinelle identifiée

QUESTIONS DE SANTÉ

19
SOCIÉTÉ
« Les adolescents fument-ils plus ou moins qu'avant ? »



DOSSIER

20
MALADIES AUTO-IMMUNES : QUAND LE CORPS SE RETOURNE CONTRE LUI-MÊME

Les maladies auto-immunes sont des pathologies complexes et très variées. Elles ont cependant en commun d'être toutes provoquées par un dysfonctionnement du système immunitaire.

S'ENGAGER AVEC LA FRM

29
PHILANTHROPIE
En 2019, la FRM a encore besoin de votre générosité !

30
ZOOM SUR...
La nouvelle initiative philanthropique « Changer par le don »

31
PÉDAGOGIE
Les initiatives de la FRM pour s'informer autrement

Pour tout renseignement ou pour recevoir Recherche & Santé, adressez-vous à :
FRM
54, rue de Varenne
75335 Paris Cedex 07
Service des relations donateurs :
01 44 39 75 76
Contribution de soutien pour 4 numéros : 12 € (chèque à l'ordre de la Fondation pour la Recherche Médicale)

Directeur de la publication :
Denis Le Squer
Comité de rédaction :
Marie-Charlotte Brun
Audrey Duval
Valérie Lemarchandel
Marion Méry
Delphine Torchard-Pagniez
Ont participé à la rédaction :
Camille Aulas
Stéphane Boumendil
Catherine Brun
Émilie Gillet
Bruno Scala
Ont participé au dossier :
Patrick Blanco (parrain)
Sylvain Dubucquoi
Jean-Charles Guéry
Estibaliz Lazaro
Christophe Richez
Jean Sibilia
Conception et réalisation :
CITIZENPRESS
48, rue Vivienne, 75002 Paris.
www.citizen-press.fr
Responsable d'édition :
Camille Aulas
Direction artistique :
David Corvaisier
Secrétariat de rédaction :
Alexandra Roy
Couverture : iStock
Chef de fabrication : Sylvie Esquer
Impression : Maury
Périodicité : trimestrielle
Date et dépôt légal à parution :
Avril 2019 • ISSN 0241-0338
Dépôt légal N° 8117

Retrouvez la Fondation pour la Recherche Médicale en ligne :
FRM.ORG

Quand la générosité préserve notre avenir

Selon le baromètre annuel de France Générosités, le montant des dons réalisés par les particuliers au bénéfice d'œuvres caritatives affichait, en 2018, une baisse de 6,5 %. Plusieurs facteurs seraient à l'origine de ce recul. Parce que votre générosité reste la clé de notre réussite, nous ne pouvons pas les ignorer. Cependant, il est clair qu'aujourd'hui l'action des associations et des fondations est porteuse d'innovation, de transformation de la société et de progrès social reconnu. C'est pourquoi, nous sommes convaincus au sein de la FRM, que nous pourrons toujours compter sur vous.

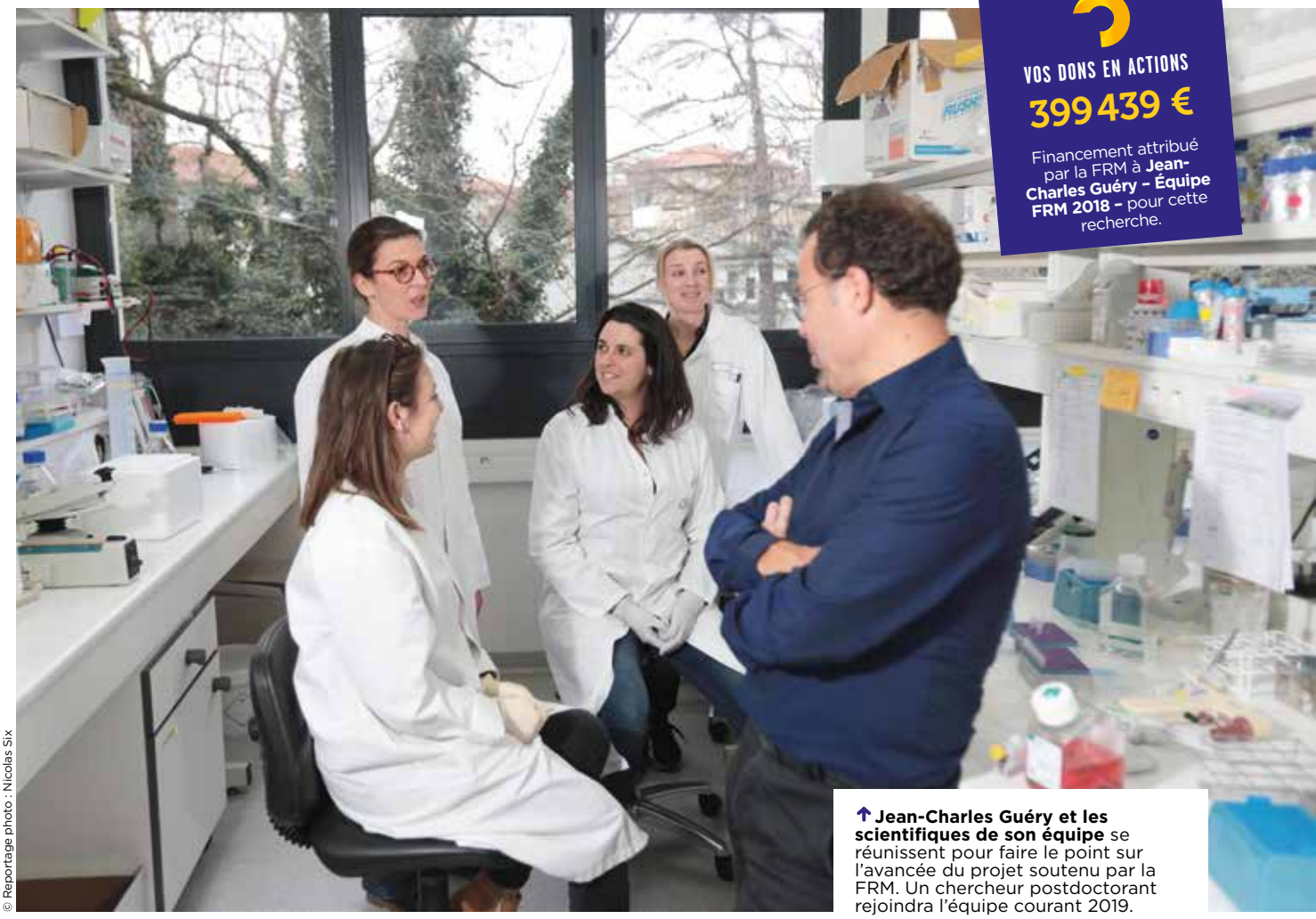
Loin d'être de pure forme, cet optimisme se fonde sur les avancées concrètes enregistrées, jour après jour, par les équipes scientifiques que nous aidons. Qu'il s'agisse d'une nouvelle cible thérapeutique identifiée pour traiter la migraine (cf. p. 13), ou de la mise au point d'un cerveau virtuel qui améliore la prise en charge de l'épilepsie (cf. p. 8-9), tout devient possible avec votre engagement.

Derrière ces découvertes œuvrent des chercheurs qui partagent notre vision et notre nouvelle signature : « la réussite est humaine ». Ils sont désormais à l'honneur dans une rubrique éponyme de Recherche & Santé ainsi que sur notre site Internet frm.org et nos réseaux sociaux. Portraits, parcours, travaux de recherche : vous pourrez désormais faire connaissance avec ces femmes et ces hommes qui évoluent dans tous les domaines de la recherche médicale.

Vous l'aurez compris, ce nouveau numéro apporte autant de preuves de l'efficacité de votre soutien. Et c'est avec beaucoup de gratitude que je vous invite à poursuivre cet engagement à nos côtés. Bonne lecture !

© Valérie Couteron

DENIS DUVERNE
Président du Conseil de surveillance



VOS DONS EN ACTIONS

399 439 €

Financement attribué par la FRM à **Jean-Charles Guéry – Équipe FRM 2018 –** pour cette recherche.

↑ **Jean-Charles Guéry et les scientifiques de son équipe** se réunissent pour faire le point sur l'avancée du projet soutenu par la FRM. Un chercheur postdoctorant rejoindra l'équipe courant 2019.

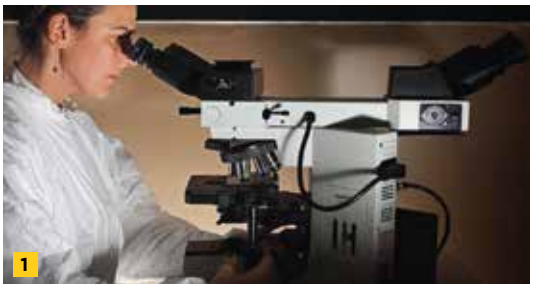
© Reportage photo : Nicolas Six

ASTHME ALLERGIQUE

Les mécanismes de l'inégalité hommes-femmes

Pourquoi l'asthme allergique est-il plus fréquent chez les femmes ? Pourquoi est-il souvent plus sévère ? Autant de questions explorées par l'équipe de **Jean-Charles Guéry, au Centre de physiopathologie Toulouse Purpan.** Avec des premières réponses.

« *Depuis une dizaine d'années, mon laboratoire cherche résolument à comprendre comment des facteurs liés au sexe agissent pour moduler la réponse immunitaire dans différents contextes physiopathologiques, comme les* ***maladies auto-immunes*** *et l'allergie »*, explique Jean-Charles Guéry. Avant l'âge de 10 ans, la fréquence de l'asthme allergique est plus élevée chez les garçons que chez les filles, puis cette tendance s'inverse à la puberté. Ainsi, à l'âge adulte, les femmes sont deux fois plus touchées par cette maladie et ont une propension à développer une forme plus sévère. *« Cette disparité entre les sexes suggérait un rôle des hormones sexuelles dans l'apparition de la pathologie,* explique Jean-Charles Guéry. *En 2015, nous avons effectivement observé un biais de sexe similaire dans des modèles expérimentaux d'asthme chez la souris. J'ai donc décidé d'en étudier les mécanismes avec mon équipe,*



1 Claire Cenac, ingénieure CNRS, examine des coupes de poumons de souris asthmatiques au microscope optique.

2 Eve Blanquart, doctorante, teste des molécules susceptibles de mimer l'effet anti-inflammatoire de la testostérone.

3 Audrey Mandonnet, assistante ingénieure, participe à l'élaboration des modèles animaux nécessaires au projet.

avec l'espoir de découvrir de nouvelles approches thérapeutiques ». En France, plus de 4 millions de personnes sont atteintes d'asthme, une inflammation chronique des voies respiratoires. Il s'aggrave lors de crises provoquées par un **allergène** présent dans l'environnement. L'asthme est dans ce cas qualifié d'allergique : à ce jour, il ne se guérit pas et certains patients sont résistants aux traitements disponibles (bronchodilatateurs et corticoïdes).

Des hormones masculines protectrices

Les chercheurs ont tout d'abord développé des modèles d'asthme allergique chez la souris. Ils ont constaté que l'inhalation d'extraits d'acariens provoque, comme chez l'espèce humaine, une maladie plus sévère et plus fréquente chez les femelles adultes que chez les mâles adultes. Jean-Charles Guéry résume : *« Notre étude a montré que la testostérone, une hormone masculine, joue un rôle protecteur vis-à-vis de l'asthme allergique. »* L'explication ? L'hormone mâle réduit le nombre de cellules immunitaires à l'origine de la réaction inflammatoire allergique, les cellules dites innées lymphoïdes de type 2 (ILC2). Comme les ILC2 sont moins nombreuses dans les tissus des mâles sains, et en particulier les tissus pulmonaires, ils sont moins sensibles à l'allergie. L'équipe poursuit ses travaux pour décrypter les voies cellulaires et moléculaires impliquées dans l'inhibition par la testostérone de la cascade allergique. *« Nous nous attelons en parallèle à tester in vitro, sur des ILC2 de souris et d'homme, des molécules qui miment l'effet protecteur de la testostérone sans avoir d'effets indésirables (hyperpilosité, virilisation etc.). »* Le chercheur conclut : *« Nous espérons ainsi découvrir une nouvelle famille de molécules thérapeutiques efficace dans l'asthme allergique. »*

MALADIE AUTO-IMMUNE : pathologie induite par un dysfonctionnement du système immunitaire qui attaque et détruit des cellules ou des éléments cellulaires de l'organisme.

ALLERGÈNE : substance susceptible de déclencher une réaction allergique.

ÉCRANS

Pour les grands uniquement ?

Smartphone, télévision, tablette… Les écrans sont omniprésents. Difficile d'y échapper, même pour de très jeunes enfants.
Pourtant, l'exposition à ces écrans n'est pas sans risque. Le Dr Serge Tisseron, psychiatre et membre de l'Académie des technologies, fait le tour de la question.

MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE

Médecin et journaliste, présentatrice du « Magazine de la santé » sur France 5, et marraine de la FRM.

Chaque trimestre, elle vous invite à découvrir un chercheur et ses travaux de recherche à travers un entretien exclusif.

© Nathalie Guyon

Marina Carrère d'Encausse : Que sait-on de l'impact des écrans sur le développement des enfants et des adolescents ?
Serge Tisseron : Il existe deux types d'impacts : physiologiques et cognitifs. Parmi les impacts physiologiques, on sait tout d'abord que la lumière bleue (produite par les LED qui composent les écrans) endommage la rétine. Or, le cristallin des jeunes enfants n'est pas encore totalement opacifié et protège donc moins bien la rétine ; ces derniers sont donc particulièrement vulnérables. Et l'agressivité des LED est d'autant plus grande que l'écran est regardé de près. Autre conséquence physiologique : la diminution de la quantité et de la qualité du sommeil. Les rythmes du sommeil sont en effet régulés par une hormone, la mélatonine, très sensible à la lumière. L'utilisation des écrans le soir perturbe donc ces rythmes. Quant à l'impact cognitif des écrans, il concerne majoritairement le développement de l'enfant avant l'âge de 3 ans. Et ce, pour une raison simple : le temps passé devant un écran est du temps perdu pour les apprentissages essentiels à cet âge (le langage, la reconnaissance des mimiques, le développement de l'attention et de la concentration, la motricité, etc.).

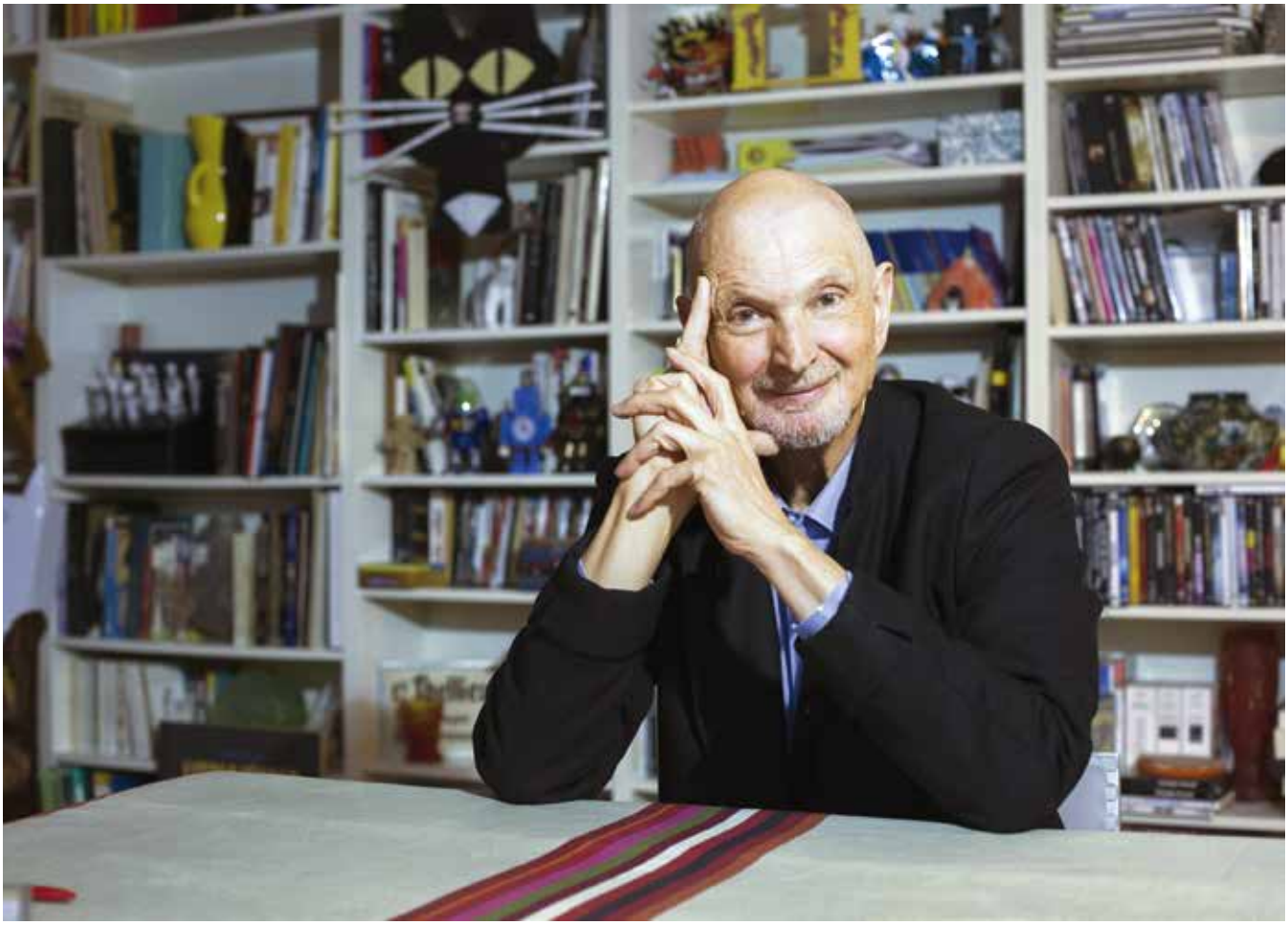
M. C. d'E. : Depuis quand connaît-on les effets néfastes des écrans ?
S. T. : Dès 2004, les Américains Frederick Zimmerman et Dimitri Christakis ont montré chez des bébés âgés de 8 à 16 mois que plus ces derniers passaient de temps devant la télévision, moins ils acquéraient de vocabulaire. À cette époque, on pensait pourtant que la télévision contribuait à l'apprentissage du langage. Pire : comme l'a prouvé la scientifique américaine Tiffany Pempek, un enfant qui joue dans une pièce où la télévision est allumée, même s'il ne la regarde pas, développe moins ses capacités de concentration. Autre étude majeure, celle de la canadienne Linda Pagani, qui suit environ deux milliers d'enfants depuis la fin des années 1990, et évalue leur développement tous les trois ans. D'après ce suivi, les enfants qui passent plus de temps devant la télé sont plus enclins à devenir spectateurs du monde qui les entoure, et pas acteurs. Et à l'âge de la puberté, ils développent aussi une plus grande tendance au repli sur soi et à la victimisation.

M. C. d'E. : Ce tableau semble assez alarmant… Peut-on le nuancer ?
S. T. : Tout à fait. Plus les enfants sont jeunes, moins les écrans leur sont bénéfiques. Mais quand l'enfant grandit et atteint environ 12 ans, il

BIOGRAPHIE

SERGE TISSERON, PSYCHIATRE ET MEMBRE DE L'ACADÉMIE DES TECHNOLOGIES À PARIS

En 1975, Serge Tisseron soutient sa thèse de médecine. Il est aujourd'hui chercheur associé à l'université Paris-Diderot. Il est l'auteur d'une quarantaine d'essais et a créé plusieurs associations, dont 3-6-9-12, pour apprendre à se servir des écrans, et à s'en passer.



© David Delaporte / Andia.fr

développe en les utilisant des capacités d'attention brève et intense, que l'on appelle l'hyper-attention. Ces capacités sont différentes de celles que développe la lecture, et sont très utiles pour certains apprentissages. Par ailleurs, une vaste étude de l'Unicef a montré que l'utilisation des smartphones par les 15-24 ans a des effets positifs en termes de socialisation et d'ouverture sur le monde, bien qu'il existe évidemment des usages problématiques chez certains.

M. C. d'E. : Comment agir face à l'omniprésence des écrans ? Quelles sont les recommandations officielles ?

S. T. : En 2006, j'avais lancé une pétition intitulée « Pas de télévision avant 3 ans ». À l'époque, la télévision était le principal écran ; le slogan est depuis devenu « Pas d'écran avant 3 ans ». Mais je ne crois pas qu'il faille être si catégorique pour l'ensemble des outils numériques disponibles. À l'association 3-6-9-12, que j'ai créée, nous considérons que les tablettes peuvent être utilisées avant 3 ans en complément des jouets traditionnels, à condition que l'enfant soit accompagné et que cet usage soit restreint à de courtes périodes. Du côté des politiques, les choses commencent à bouger. La sénatrice Catherine Morin-Desailly a porté un projet de loi qui a été voté au Sénat en novembre dernier. Suite à cela, le Gouvernement a chargé **Santé Publique France** de réaliser une synthèse de la littérature scientifique sur ce sujet. Le rapport pour la tranche d'âge 0-6 ans devrait être publié d'ici un an.

Il est également important de noter qu'outre l'exposition de l'enfant aux écrans, celle des parents a également de l'importance. Les adultes qui consultent souvent leur smartphone ont moins d'interactions non verbales avec leurs jeunes enfants, ce qui peut affecter les capacités d'empathie de ceux-ci. Sans compter que les enfants sont de formidables imitateurs. Pour que les enfants apprennent à bien gérer les écrans, il faut que les parents donnent l'exemple ! ▬

SANTÉ PUBLIQUE FRANCE :
agence créée en 2016, issue de la fusion de l'Inpes (l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) et de l'InVS (l'Institut de veille sanitaire).

ÉPILEPSIE

Un cerveau virtuel pour améliorer les traitements

Des chercheurs français ont mis au point un modèle informatique de cerveau afin de mieux comprendre l'épilepsie. L'objectif est aussi d'améliorer la prise en charge des patients, et notamment la chirurgie.

VOS DONS EN ACTIONS

354 000 €

Financement attribué en 2016 par la FRM à **Viktor Jirsa** pour cette recherche.

Une maladie aux multiples facettes

L'épilepsie est la 3e maladie neurologique la plus fréquente après les migraines et les démences. Elle toucherait environ 1 % de la population. Il s'agit d'une pathologie dont l'origine se situe dans le cerveau : elle débute par une excitation synchronisée et anormale d'un groupe de neurones situé dans le **cortex cérébral**, et que l'on appelle le foyer épileptique. Cette activité anormale se propage ensuite à d'autres zones du cerveau, entraînant leur dysfonctionnement. De fait, ce phénomène englobe une grande diversité de symptômes, dont les crises épileptiques ne sont que la partie émergée de l'iceberg. Selon les malades, ces crises peuvent d'ailleurs se manifester par des pertes de connaissances, des convulsions, une rigidité musculaire et s'accompagner ou non d'une grande fatigue, de troubles de l'humeur, du sommeil, de la cognition… On dénombre ainsi pas moins d'une cinquantaine de syndromes épileptiques différents. Quant à l'évolution de la maladie au cours du temps, elle est aussi très variable d'un patient à l'autre.

CORTEX CÉRÉBRAL :
désigne la couche externe du cerveau, siège des fonctions cognitives.

IRM :
technique d'imagerie utilisant les propriétés de résonance magnétique nucléaire. Cet examen permet de visualiser avec une grande précision les organes et tissus mous dans différents plans de l'espace ou en trois dimensions.

ÉLECTROENCÉPHALOGRAMME :
méthode d'exploration cérébrale qui mesure l'activité électrique du cerveau par des électrodes placées sur le cuir chevelu.

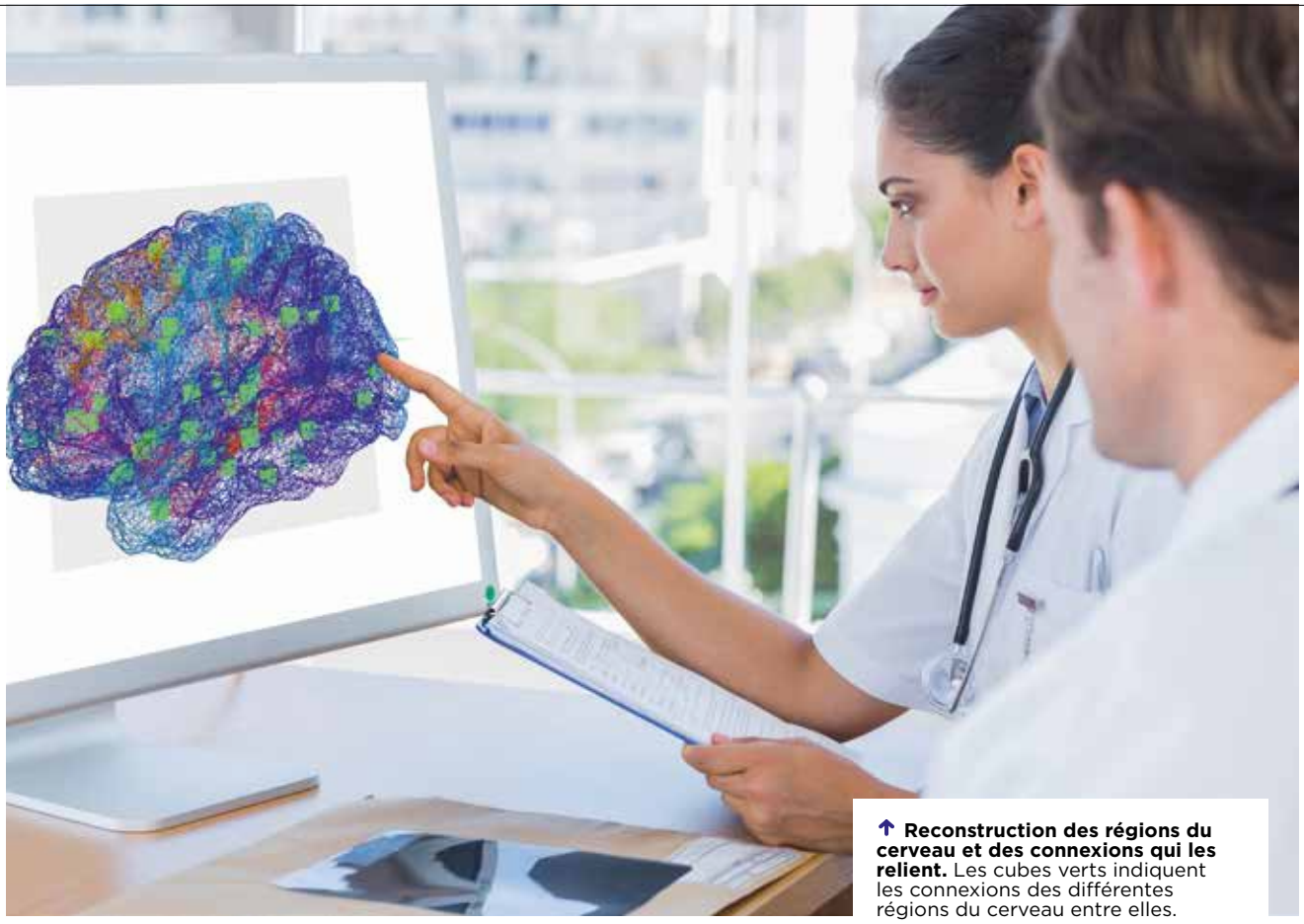
Un cerveau virtuel pour diagnostiquer les crises

Comme pour l'épicentre d'un séisme, le foyer de neurones à l'origine des crises épileptiques peut être différent pour chaque patient. Or pour les médecins, le diagnostic fiable de la maladie nécessite d'identifier cet « épicentre ». Aujourd'hui, le seul moyen de le localiser est d'interpréter visuellement les résultats d'une **IRM** et d'un **électroencéphalogramme**, qui permettent de repérer les dysfonctionnements neuronaux. Problème : chez près de la moitié des patients, aucune anomalie n'est visible à l'IRM !

C'est en réponse à ce défi qu'un modèle informatique d'un cerveau épileptique a été créé par des équipes du CNRS, de l'Inserm, de l'université Aix-Marseille et de l'AP-HM, sous la direction de Viktor Jirsa, à l'Institut de neurosciences des systèmes (Marseille). Les chercheurs ont conçu un modèle informatique de base qu'ils nourrissent avec les informations propres à chaque patient. Ils simulent ensuite sur ce cerveau virtuel différents foyers épileptiques et modes de propagation des anomalies neuronales. En comparant les modélisations effectuées par le modèle informatique aux données réellement observées chez les patients, ils valident ou non leur hypothèse initiale, à savoir la localisation du foyer épileptique. Cet outil permettrait donc un bilan neurologique beaucoup plus complet que l'IRM et l'encéphalogramme.

Évaluer l'intérêt de la chirurgie avant d'opérer

Autre difficulté dans la prise en charge des patients épileptiques : chez un tiers d'entre eux, les médicaments ne permettent pas de contrôler les crises. La solution est alors chirurgicale, et consiste à ôter



↑ **Reconstruction des régions du cerveau et des connexions qui les relient.** Les cubes verts indiquent les connexions des différentes régions du cerveau entre elles.

© iStock / INS UMR1106 Inserm/AMU

le foyer de neurones à l'origine des crises épileptiques. Actuellement, la procédure consiste à implanter des électrodes dans le cerveau des patients afin d'enregistrer l'activité électrique in situ lors de crises et d'identifier ainsi le foyer épileptique. Une méthode très invasive que les chercheurs espèrent pouvoir éviter aux patients grâce au cerveau virtuel. Dans un deuxième temps, cet outil devrait aussi permettre de tester différentes approches chirurgicales et leurs résultats avant même d'opérer le patient !

Des essais cliniques

Depuis 2014, les chercheurs ont publié les résultats de plusieurs travaux menés sur ce cerveau virtuel épileptique. En 2016, ils ont ainsi réussi à « reconstituer » le cerveau d'une patiente de 41 ans atteinte d'épilepsie temporale, une forme d'épilepsie qui représente près d'un tiers des cas. Pour valider leur modèle, les chercheurs ont ensuite comparé les données cliniques de 40 patients épileptiques avec les résultats obtenus grâce au cerveau virtuel : celui-ci a permis de reproduire fidèlement les crises épileptiques de ces patients. L'objectif est désormais de valider l'intérêt de cette technologie pour repérer le foyer épileptique avant une opération chirurgicale sur plus de 350 patients dans 11 centres de chirurgie en France. *« L'association d'une modélisation virtuelle du cerveau et d'essais thérapeutiques est une première mondiale »*, a déclaré le Pr Fabrice Bartolomeï, chef du service de neurophysiologie clinique de l'hôpital de la Timone (Marseille), et coordinateur de ce projet. Les premiers résultats en matière de chirurgie sont attendus à partir de 2022 : *« Le cerveau virtuel devrait permettre aux chirurgiens de repérer les zones à opérer et surtout de préparer l'opération en testant différents gestes et leurs conséquences, chose évidemment impossible à réaliser sur le patient. »*

Un modèle pour d'autres maladies neurologiques

Cette technologie est par ailleurs envisagée pour comprendre les mécanismes d'autres pathologies affectant le cerveau et son fonctionnement, comme l'accident vasculaire cérébral, la maladie d'Alzheimer ou la sclérose en plaques… ▬

AVEC VIKTOR JIRSA

Directeur de l'Institut de neurosciences des systèmes (Marseille).

CHERCHEUR À LA UNE

Patrick Collombat

© DR

Patrick Collombat dirige l'équipe « Génétique du diabète », à l'Institut de Biologie Valrose, à Nice. Il vient de lancer un essai clinique pour tester la capacité d'une molécule appelée GABA à régénérer les cellules pancréatiques détruites au cours du diabète.

Rieur et pudique à la fois, Patrick Collombat fait partie de ces chercheurs qui laissent difficilement paraître les difficultés du métier. Pourtant, il admet qu'il a eu des doutes, et que son projet aurait pu ne pas aboutir. Depuis vingt ans il travaille sur le diabète et l'ensemble de ses travaux pourrait sous peu bénéficier au patient : il vient en effet de lancer un essai clinique pour tester la capacité d'une molécule à régénérer les cellules pancréatiques détruites au cours de la maladie. Patrick n'a pas mis un pied dans le milieu de la recherche par hasard. Tout petit déjà, il cherchait à tout comprendre. Il confie qu'à 5 ans il démontait les prises électriques pour voir comment elles marchaient. Selon lui, il aurait pu être ingénieur. Finalement orienté vers la biologie, il est devenu, de manière assez évidente, chercheur. Son métier est une passion mais une course permanente, et il admet devoir sans cesse faire face aux échecs. Pour lui, il est primordial de décompresser de temps en temps pour ne pas « craquer ». Rien de mieux qu'un dimanche en famille pour décrocher et attaquer la semaine sereinement !

> « Nous avons testé des millions de molécules pendant cinq ans pour en garder une ! »
>
> Patrick Collombat

TRAVAUX INITIAUX

« Je voulais comprendre le rôle de deux gènes dans la formation des cellules du pancréas : les cellules alpha et les cellules bêta. Ces dernières produisent l'insuline qui régule le taux de sucre dans le sang, et sont détruites au cours du diabète. »

DÉCOUVERTE

2000 – 2009

« Je me suis aperçu durant mes travaux que les animaux à qui il manquait un gène particulier avaient un grand nombre de cellules bêta dans le pancréas. D'où notre idée de nous appuyer sur cette découverte pour essayer de régénérer les cellules bêta et ainsi traiter le diabète. »

ESPOIR

2009

« Avec mon équipe, nous avons décidé de faire converger tous nos efforts autour de cet objectif : trouver une molécule capable de reproduire cet effet, de régénérer des cellules bêta du pancréas, mais sans manipuler les gènes. »

Le diabète de type 1 en ligne de mire

Depuis près de 20 ans, Patrick Collombat travaille sur le diabète de type 1, qui concerne environ 10 % de tous les diabétiques, soit plus de 300 000 personnes en France. Ce type de diabète, dit « insulinodépendant », est un trouble qui se traduit par un taux de glucose dans le sang (glycémie) trop important de manière chronique. En cause : la disparition des cellules bêta du pancréas, qui sécrètent normalement l'insuline, l'hormone responsable de la régulation de la glycémie. En l'absence de cellules bêta, et donc d'insuline, l'organisme n'est plus en mesure de réguler son taux de sucre. C'est pourquoi Patrick Collombat s'est penché sur les mécanismes de régénération de ces cellules particulières.

© iStock

TENTATIVES ET DOUTES

2009 – 2014

« Pendant cinq ans, nous avons testé des millions de molécules sur des cellules et chez l'animal. Rien ne fonctionnait ! Nous avons douté bien souvent. Mais nous avons poursuivi nos efforts, plus déterminés que jamais. »

PERSÉVÉRANCE ET RÉUSSITE

2014

« Nous avons finalement identifié une molécule efficace chez la souris : le GABA. Notre persévérance a été couronnée de succès. Nous tenions un traitement potentiel du diabète de type 1. »

DÉVELOPPEMENTS ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

2014 – 2019

« Après avoir cherché à mieux comprendre comment le GABA régénérait les cellules du pancréas, nous avons lancé en 2018 un essai clinique pour tester son efficacité chez des patients diabétiques. Les premiers résultats sont attendus pour fin 2019 ! »

Pour en savoir plus :
Découvrir l'interview vidéo de Patrick Collombat sur :
frm.org/collombat

© iStock

ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

Protéger l'environnement des neurones

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la première cause de handicap acquis chez l'adulte. Privés d'oxygène à cause de l'obstruction d'une artère irriguant le cerveau, les neurones meurent progressivement, ce qui peut créer des lésions cérébrales et des séquelles irréversibles. Actuellement, aucun traitement ne permet de protéger directement les neurones contre la dégénérescence consécutive à un AVC. C'est pourquoi des chercheurs français ont décidé de s'intéresser à l'environnement de ces neurones : la matrice extracellulaire. Il existe déjà des thérapies ciblant la matrice, pour faciliter la cicatrisation d'ulcères cutanés ou de la cornée par exemple. Ces agents thérapeutiques qui reconstituent la matrice extracellulaire ont donc été testés avec succès chez le rat victime d'AVC : ils ont permis de favoriser le développement de nouveaux neurones et la régénération des vaisseaux sanguins dans le cerveau, et d'améliorer ainsi les symptômes post-AVC. Cette approche thérapeutique, qui viendrait en complément des techniques existantes d'élimination du caillot sanguin, devrait être testée chez l'homme en 2019.

Source : *Theranostics*, novembre 2018

© iStock

PSYCHIATRIE

MIEUX MANGER PROTÈGE DE LA DÉPRESSION

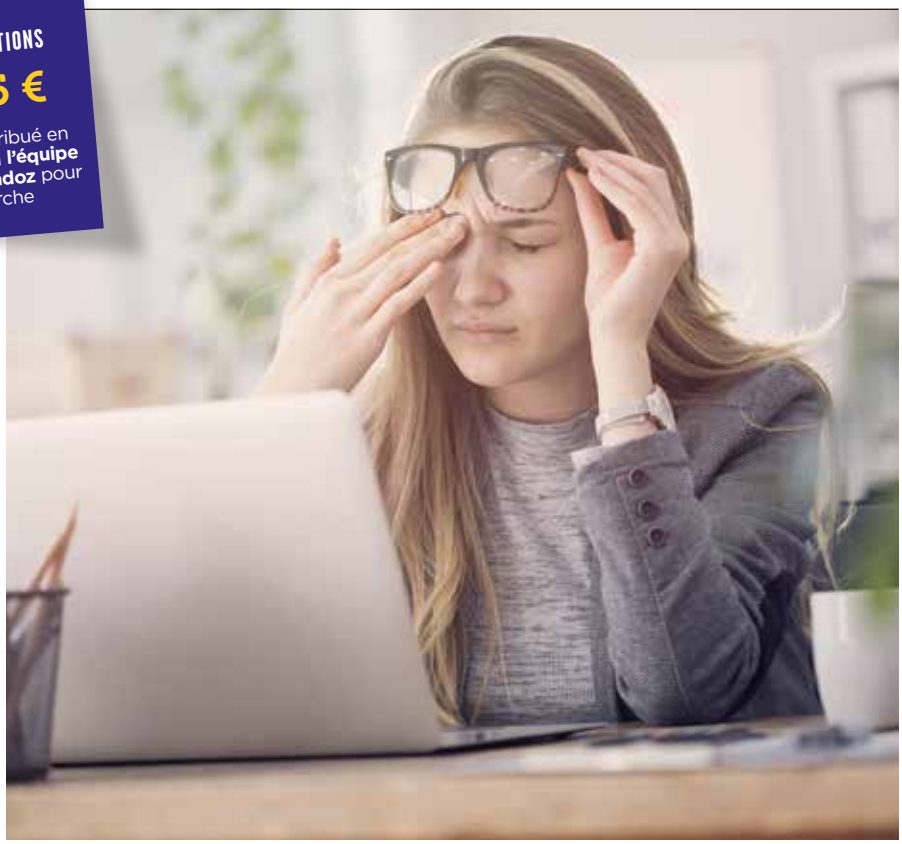
Le régime méditerranéen, riche en fruits et légumes, poissons et céréales, serait associé à une diminution d'un tiers du risque de dépression. C'est ce que révèle le travail de chercheurs de l'Inserm (Montpellier) et de l'University College London qui ont compilé les résultats d'études portant sur plus de 36 000 personnes. La raison ? La propriété anti-inflammatoire de ces aliments. En effet, l'inflammation chronique pourrait être directement impliquée dans la survenue d'épisodes dépressifs. *« Les résultats de notre étude montrent l'importance de nos habitudes alimentaires dans la survenue de troubles dépressifs et encouragent à généraliser le conseil nutritionnel lors des consultations médicales »*, résume la chercheuse Tasnime Akbaraly, en charge de l'étude.

Source : *Molecular Psychiatry*, septembre 2018

VOS DONS EN ACTIONS

376 775 €

Financement attribué en 2017 par la FRM à **l'équipe de Guillaume Sandoz** pour cette recherche



© iStock

MIGRAINE

Une nouvelle cible thérapeutique

La migraine est une maladie qui touche 15 % de la population adulte et qui comporte souvent une part d'hérédité. Sous la direction de Guillaume Sandoz, une équipe de l'Institut de biologie Valrose (Nice) vient de mettre au jour une nouvelle cible thérapeutique, associée à un mécanisme de transmission héréditaire inconnu jusqu'alors. Les chercheurs ont en effet découvert que certaines mutations sur le gène TRESK induisent la production de deux protéines au lieu d'une. La seconde protéine produite de manière inattendue est justement à l'origine des symptômes migraineux. Cette protéine est en effet capable de diminuer l'activité d'un canal de type TREK, ce qui augmente l'activité électrique des neurones induisant la migraine. Ces canaux TREK constituent donc une cible de choix pour développer de nouveaux traitements antimigraineux.

Source : *Neuron*, janvier 2019

MALADIE DE HUNTINGTON

Prévenir les déficits cognitifs ?

Mouvements incontrôlés, troubles cognitifs et psychiatriques : la maladie de Huntington est une affection neurodégénérative d'origine génétique qui touche près de 20 000 Français et contre laquelle il n'existe actuellement aucun traitement. En collaboration avec plusieurs équipes françaises, Daniel Choquet et ses collègues de l'Institut interdisciplinaire de neurosciences (Bordeaux) viennent d'expliquer, chez la souris, les problèmes de transmission de l'information entre certains neurones, à l'origine de déficits cognitifs précoces observés chez les malades. Par ailleurs, ils ont identifié une molécule thérapeutique, déjà utilisée dans le traitement de la dépression chez l'homme, qui est capable de contrer le mécanisme décrypté et de rétablir la mémoire chez des souris modèles. Une piste thérapeutique qui pourrait être explorée chez l'homme.

Source : *Nature Communications*, juin 2018

VOS DONS EN ACTIONS

110 400 €

Financement attribué en 2010 par la FRM à **Hongyu Zhang** pour effectuer un postdoctorat sous la direction de Daniel Choquet

NEURODÉGÉNÉRATIVE : Se dit d'une maladie qui provoque une détérioration progressive du système nerveux.

VOS DONS EN ACTIONS
959 000 €
Financement attribué par la FRM à **l'étude NutriNet-Santé** entre 2008 et 2014

NUTRITION

MOINS DE CANCERS CHEZ LES CONSOMMATEURS D'ALIMENTS BIO

© iStock

L'alimentation biologique a-t-elle un impact sur la santé ? Pour y répondre, des chercheurs du Centre de recherche en épidémiologie et statistiques Sorbonne Paris Cité ont suivi pendant sept ans un échantillon de 68 946 participants (78 % de femmes, âge moyen 44 ans) de la cohorte française NutriNet-Santé. Les données concernant leur consommation d'aliments bio ou conventionnels ont été recueillies. Et les nouveaux cas de cancer pendant le suivi ont été enregistrés. Une diminution de 25 % du risque de cancer (tous types confondus) a été observée chez les consommateurs réguliers d'aliments bio comparés aux consommateurs plus occasionnels. Avec un résultat plus marqué encore pour les cancers du sein chez les femmes ménopausées (-34 % de risque) et les **lymphomes** (-76 % de risque). *« Ces résultats doivent encore être confirmés et les mécanismes en jeu expliqués »*, précise Emmanuelle Kesse-Guyot, coordinatrice de l'étude.

Ces conclusions font écho aux dernières recommandations du Haut Conseil de la santé publique de 2017 : privilégier les aliments cultivés selon des modes de production diminuant l'exposition aux pesticides pour les fruits et légumes, les légumineuses et les produits céréaliers complets.

Source : *JAMA Internal Medicine*, octobre 2018

NUTRINET-SANTÉ :
étude de cohorte nationale réalisée sur une large population d'adultes volontaires, lancée en 2009, dont l'objectif est d'étudier les relations nutrition-santé.

LYMPHOME :
cancer caractérisé par le développement anarchique de certaines cellules immunitaires, les lymphocytes, dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, la rate et le foie.

VOS DONS EN ACTIONS
300 000 €
Financement attribué à l'équipe d'**Isabelle Maridonneau-Parini en 2016** pour cette recherche

CANCERS

Une nouvelle stratégie pour maîtriser les tumeurs

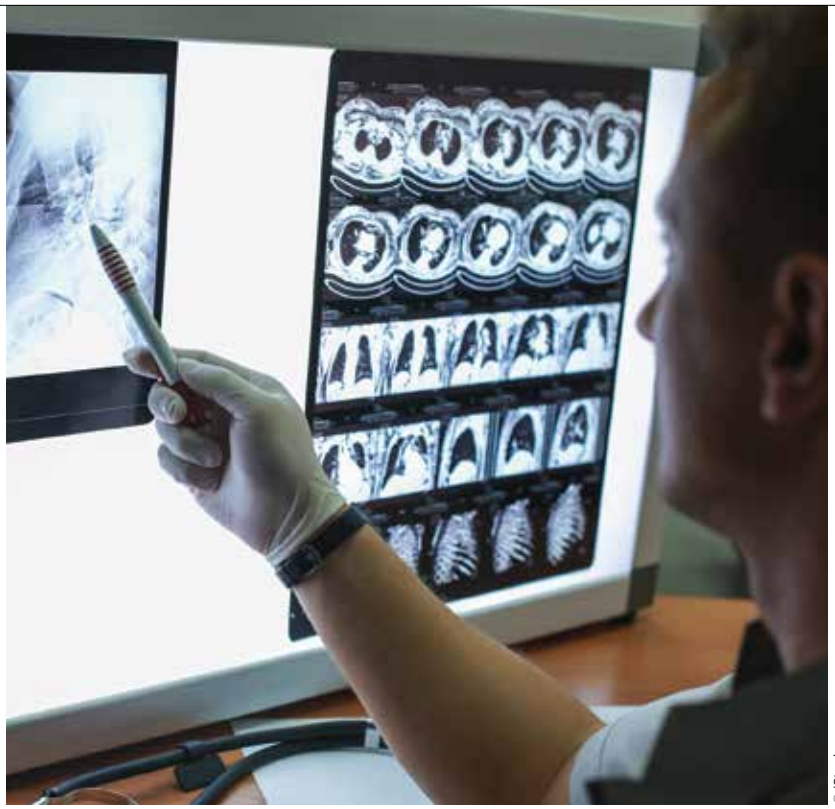
Une équipe de chercheurs vient de découvrir une manière de contrôler certaines cellules immunitaires qui infiltrent les tumeurs et favorisent leur croissance et la formation de métastases. *« Nous avons montré, chez des souris, comment ces cellules, appelées macrophages, utilisent leurs enzymes pour envahir la tumeur. En inhibant ce mécanisme, nous avons observé une diminution du nombre de macrophages infiltrants et une réduction de la croissance tumorale »*, explique Véronique Le Cabec, qui a mené l'étude dans l'équipe d'Isabelle Maridonneau-Parini, à l'Institut de pharmacologie et biologie structurale, à Toulouse.

Ces résultats pourraient donner naissance à une nouvelle stratégie d'**immunothérapie**.

Source : *Cancer Immunology Research*, septembre 2018

MÉTASTASES :
tumeurs secondaires issues de cellules cancéreuses s'échappant de la tumeur d'origine pour atteindre d'autres organes.

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



© iStock

TUBERCULOSE

DÉTECTER LES NOUVELLES SOUCHES RÉSISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES

Avec 10 millions de nouveaux cas en 2017 et 1,6 million de morts, la tuberculose est la première maladie infectieuse dans le monde. Alors que l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) s'est fixé pour objectif d'éradiquer la maladie d'ici à 2030, on estime d'ores et déjà que près d'un demi-million de cas annuels sont multirésistants aux antibiotiques. C'est dans ce contexte qu'une équipe de recherche internationale codirigée par Philip Supply, du Centre d'infection et d'immunité de Lille, a démontré l'émergence de souches multirésistantes non détectées par les tests actuellement approuvés par l'OMS.
Ce problème de sous-détection est important : on estime que trois quarts des multirésistances passeraient sous les radars.
Or elles induisent une inefficacité des traitements de première intention, une mortalité et une contagion accrues, et l'acquisition de résistances additionnelles à d'autres antibiotiques. Grâce aux travaux de Philip Supply, en collaboration avec Genoscreen, une entreprise située sur le campus de l'institut Pasteur de Lille, un nouveau test de dépistage des multirésistances a été mis au point et devrait très vite être approuvé par l'OMS.

Source : *The Lancet Infectious Diseases*, octobre 2018

VIH

Une protéine sentinelle identifiée

Il existe deux types de virus VIH : le VIH-1, qui touche 25 millions de personnes dans le monde et provoque un sida mortel dans 99 % des cas en l'absence de traitement, et le VIH-2, faiblement transmissible, qui ne concerne qu'un million de personnes (essentiellement en Afrique de l'Ouest) et ne conduit au développement d'un sida en l'absence de traitements que dans 25 % des cas. Pourquoi de telles différences dans l'efficacité du système immunitaire ? L'équipe de Nicolas Manel (Inserm et Institut Curie) révèle que si le contrôle du VIH-2 par le système immunitaire est meilleur que celui du VIH-1, c'est grâce à la protéine NONO : située au sein des cellules dendritiques, les sentinelles du système immunitaire, cette protéine détecte le VIH-2 bien mieux que le VIH-1 et déclenche en réaction une réponse immunitaire plus efficace.

Source : *Cell*, octobre 2018

SIDA :
syndrome d'immunodéficience acquise, qui correspond à une destruction progressive des cellules du système immunitaire et rend l'organisme vulnérable à de multiples infections dites opportunistes.

TECHNOLOGIE

Une prothèse de bras plus intuitive

Plusieurs types de prothèses de bras sont en développement dans le monde. Certaines sont contrôlées grâce à des électrodes implantées dans le cerveau ou sur les muscles du haut du bras, d'autres reposent sur une chirurgie complexe de détournement des nerfs. Toutes nécessitent en revanche un long apprentissage de la part des personnes amputées. (voir R&S n°145 et n°156).

Une équipe française vient quant à elle de mettre au point une approche beaucoup plus intuitive : une prothèse commandée directement par le membre fantôme ! En effet, la plupart des personnes amputées ressentent encore des sensations dans le membre disparu. 75 % d'entre elles sont d'ailleurs capables d'effectuer des « mouvements fantômes » avec leur membre amputé, et ceux-ci sont toujours associés à des contractions musculaires spécifiques au niveau du moignon, même lorsqu'il est situé au-dessus du coude. Les chercheurs ont créé un équipement capable de décoder ces activités musculaires générées par la mobilisation du membre fantôme et de reproduire le mouvement détecté avec la prothèse. Ce contrôle de la prothèse est donc intuitif et ne nécessite ni apprentissage, ni chirurgie !

Source : *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology,* novembre 2018

VOS DONS EN ACTIONS

371 520 €

Financement attribué en 2015 par la FRM à **l'équipe de Lionel Naccache** pour ses recherches sur le sujet

CONSCIENCE

DISTINGUER LES DIFFÉRENTS COMAS

Chez un patient dans le coma, distinguer un état « végétatif », où le patient n'est pas conscient, d'un état de conscience minimale est essentiel pour adapter la prise en charge. Cette distinction est cependant très difficile à repérer si l'on se fonde uniquement sur l'examen clinique, et les outils techniques développés jusqu'à présent restent réservés à quelques centres experts. Des chercheurs de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (Paris) et de l'Institut national de la recherche en informatique et en automatique (INRIA Saclay) ont donc mis au point un nouvel outil, basé sur l'analyse de différents relevés d'**électroencéphalographie** (EEG). Appelé DoC-Forest, ce programme de diagnostic est relativement simple, performant, économique et donc accessible aux patients du monde entier. Il permet de diagnostiquer le niveau de conscience à partir d'une faible quantité de données extraites d'un simple EEG. Des études sont en cours pour étendre ces résultats au pronostic des troubles de la conscience, c'est-à-dire prédire non pas l'état actuel mais l'évolution attendue, ainsi qu'à d'autres états de conscience.

© iStock

Source : *Brain,* novembre 2018

ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE : méthode d'exploration cérébrale qui mesure l'activité électrique du cerveau par des électrodes placées sur le cuir chevelu.

Chaque trimestre, l'équipe de *Recherche & Santé* identifie des questions qui concernent votre santé et y répond.

PETITE ENFANCE

« Le mode de garde a-t-il une influence sur le développement des enfants ? »

Un enfant élevé chez lui par sa famille jusqu'à l'âge de 3 ans développera-t-il les mêmes compétences comportementales et émotionnelles que s'il était au contact d'autres enfants et de professionnels de la petite enfance ? Non, répondent des chercheurs de l'Inserm, de Sorbonne Université et de l'Université de Bordeaux.

Pour arriver à une telle conclusion, ils ont suivi plus de 1 400 enfants vivant à Poitiers et Nancy, de la grossesse de leur mère jusqu'à leurs 8 ans. Concrètement, ils se sont intéressés au mode de garde principal utilisé pour les enfants lorsqu'ils avaient 4 mois, 8 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans : mode de garde informel (principalement les parents et parfois les grands-parents ou les voisins…), assistante maternelle ou encore mode de garde collectif (garderie, crèche). Puis à 3 ans, 5 ans et demi et 8 ans, ils ont demandé aux mères de ces mêmes enfants de répondre à un questionnaire permettant de mesurer les symptômes comportementaux et émotionnels de leur enfant au moyen de 5 échelles différentes (symptômes émotionnels, problèmes relationnels, hyperactivité-inattention, problèmes de comportement, et **comportement prosocial**).

Résultat : *« L'accès à un mode de garde collectif entre 0 et 3 ans représente une opportunité pour les enfants : il est associé à un meilleur développement psychologique et émotionnel par la suite »*, explique Maria Melchior, chercheuse à l'Inserm qui a dirigé cette étude. Les enfants qui sont passés par une crèche ou une garderie sont en effet moins susceptibles que les autres de présenter des problèmes émotionnels ou des difficultés relationnelles entre 3 et 8 ans. Ils ont par ailleurs plus de comportements « prosociaux », c'est-à-dire d'empathie et d'attention aux autres, que ceux qui n'ont pas été en crèche, une aptitude importante pour le bien-être et la réussite à long terme. Ces résultats doivent être confirmés à plus grande échelle.

Par ailleurs, une autre étude réalisée par des chercheurs de l'Institut national d'études démographiques (Ined) a révélé récemment que *« les enfants gardés en crèche ou par une assistante maternelle ont acquis un vocabulaire plus riche que ceux gardés par les parents ou les grands-parents »*, ce qui souligne le rôle potentiellement bénéfique des activités éducatives proposées par les professionnels de la petite enfance.

Avec Maria Melchior, directrice de recherche Inserm à l'ERES (Équipe de recherche en épidémiologie sociale, Paris).

Avec en moyenne 1,93 enfant par femme en âge de procréer, la France est le pays le plus fécond d'Europe ! Au 1er janvier 2017, le pays comptait ainsi **2,3 millions d'enfants de moins de 3 ans,** c'est-à-dire n'étant pas encore en âge d'aller à l'école maternelle. Or l'offre d'accueil pour les moins de 3 ans n'est que de 56,6 places pour 100 enfants, tous modes de garde confondus. D'après les données de la Caisse d'allocations familiales, environ 55 % des familles s'occupent ainsi elles-mêmes de leur enfant, 18 % le confient à une crèche (alors que 30 % le souhaiteraient) et 25 % ont recours à une assistante maternelle.

COMPORTEMENT PROSOCIAL : désigne les comportements de souci de l'autre, et notamment d'aide, dirigés vers des personnes inconnues ou en difficulté.

LÉGISLATION

« Le cannabis thérapeutique va-t-il être autorisé en France ? »

© iStock

Le **cannabis** est une plante utilisée depuis des millénaires en Asie et au Moyen-Orient pour ses propriétés antalgiques, antispasmodiques ou encore anti-inflammatoires. Elle doit notamment ses effets aux cannabinoïdes qu'elle contient, dont le cannabidiol (CBD) et le tétrahydrocannabinol (THC). Une trentaine de pays dans le monde, dont 21 dans l'Union européenne, autorisent le cannabis à visée thérapeutique. Son usage est alors strictement encadré : il peut s'agir de médicaments contenant un ou plusieurs cannabinoïdes, ou de la plante elle-même qui peut se consommer en tisane, dans des préparations culinaires ou être fumée. En France, l'usage du cannabis est strictement interdit. Un seul médicament à base de cannabis, le Sativex, est autorisé depuis 2014 pour traiter les problèmes de raideur musculaire chez les personnes atteintes de sclérose en plaques, mais il n'est pas disponible faute d'accord sur le prix entre l'État et le laboratoire fabricant. Un autre médicament, l'Epidiolex, est disponible depuis décembre 2018 en autorisation temporaire d'utilisation dans certaines formes sévères d'épilepsie de l'enfant.

En décembre dernier, un comité d'experts nommés par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a émis un avis favorable à l'autorisation en France du cannabis à visée thérapeutique. Selon ces experts, cet usage serait en effet pertinent *« dans certaines situations cliniques et en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques »* actuelles et accessibles, comme par exemple pour traiter les *« douleurs chroniques réfractaires »*, *« certaines formes d'épilepsies résistantes aux médicaments »*, en *« soins de support en oncologie »* ou encore dans des *« situations palliatives »*. Dans tous les cas, ils excluent catégoriquement *« la voie d'administration fumée »* (cigarettes de cannabis ou joints) qui présente trop de risques cancérigènes et cardiovasculaires. D'autres voies devront donc être envisagées (spray buccal, gouttes, huiles, gélules, fleurs séchées pour infusion, etc.), et une qualité constante (teneur en substances actives) des produits proposés devra être garantie. Par ailleurs, le comité précise que le cannabis à visée thérapeutique ne devra pas être envisagé en première intention, car les études scientifiques avec de hauts niveaux de preuve sont encore trop peu nombreuses. Enfin, il recommande la création d'un registre national des patients traités afin qu'une évaluation rigoureuse de la balance bénéfice/risque puisse être effectuée. Plusieurs mois de travail seront encore nécessaires pour prendre des mesures législatives et préciser les modalités de prescription et de mise à disposition du cannabis à visée thérapeutique.

—

Avec le Pr Nicolas Authier, médecin psychiatre au CHU de Clermont-Ferrand et président du Comité scientifique spécialisé temporaire « Cannabis thérapeutique » de l'Agence du médicament.

SOCIÉTÉ

« Les adolescents fument-ils plus ou moins qu'avant ? »

D'après la dernière enquête de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) réalisée sur plus de 46 000 adolescents âgés de 17 ans, ces derniers fument de moins en moins ! Si en 2017, près de 6 adolescents sur 10 ont déjà expérimenté le tabac, soit 59 % d'entre eux, c'est 9 points de moins qu'en 2014 et 18 points en moins qu'en 2000 (environ 77 %). De plus, l'âge de la première cigarette recule par rapport à la dernière enquête de 2014, pour s'établir en moyenne à 14,4 ans quel que soit le sexe. Enfin, l'usage quotidien du tabac chez les jeunes est lui aussi en recul : en 2017, un quart des adolescents interrogés fument chaque jour, alors qu'ils étaient près d'un tiers en 2014.

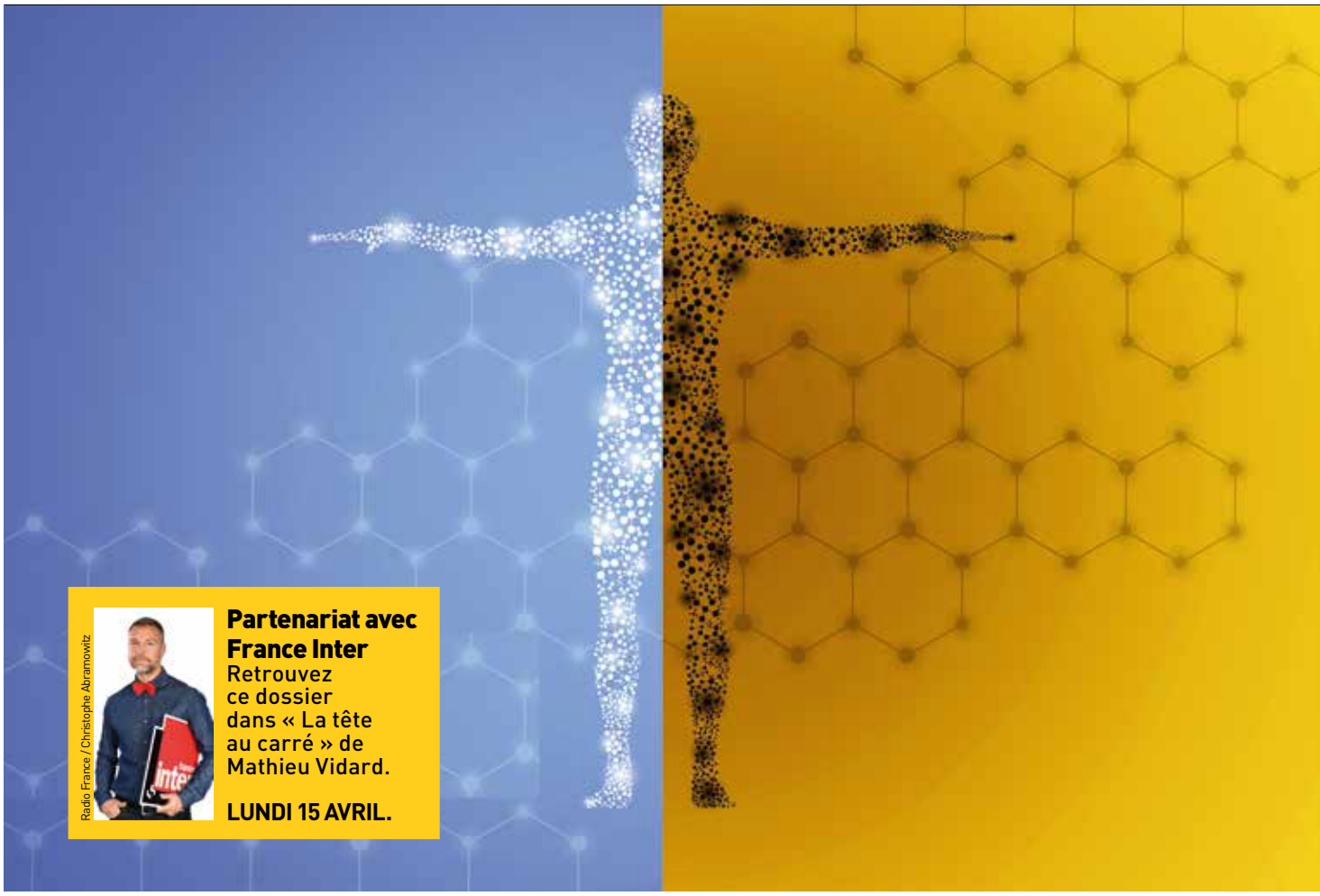
Comment expliquer ces chiffres en nette diminution ? Même si, d'après l'OFDT, cela reste complexe à analyser, quelques pistes explicatives sont proposées. Le rapport pointe notamment un changement des modes de vie des nouvelles générations, qui pousserait *« les jeunes à délaisser les substances psychoactives au profit du temps passé devant les écrans »*. D'autre part, et c'est une bonne nouvelle, les messages de prévention semblent également avoir un effet puisque pendant les entretiens accordés lors d'une autre étude de l'OFDT, les jeunes interrogés se sont exprimés sur *« la forte dégradation de l'image du tabac »*. Les images chocs et les paquets neutres ont probablement un impact fort sur les plus jeunes. Enfin, la hausse des prix est une arme tout aussi redoutable : le paquet devrait passer à 10 € en novembre 2020. Il était en moyenne de 5 € en 2005.

Malgré ces résultats encourageants, l'OFDT alerte sur le fait qu'un jeune sur deux a déjà testé la cigarette électronique, sans forcément en devenir adepte. L'année dernière, des chercheurs de l'université de Californie ont montré qu'Outre-Atlantique au moins, les ados non-fumeurs qui vapotent sont deux à trois fois plus enclins à fumer des cigarettes que ceux qui n'ont jamais essayé l'e-cigarette. En cause, la dépendance à la nicotine que peut induire la cigarette électronique, ainsi que l'habitude liée au geste (porter un objet à la bouche et inhaler un produit contenant de la nicotine).

—
Avec l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies.

© iStock

En France, la vente de tabac est interdite aux moins de 18 ans. Cependant, d'après la dernière étude de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), les adolescents n'ont aucune difficulté à acheter leurs cigarettes chez un buraliste : en 2017, 94,5 % des mineurs fumeurs quotidiens le faisaient régulièrement, la très grande majorité d'entre eux déclarant n'avoir en outre jamais eu besoin de justifier de leur âge.



Radio France / Christophe Abramowitz

Partenariat avec France Inter
Retrouvez ce dossier dans « La tête au carré » de Mathieu Vidard.

LUNDI 15 AVRIL.

© iStock

MALADIES AUTO-IMMUNES : quand le corps se retourne contre lui-même

Les maladies auto-immunes sont des pathologies complexes et très variées, qui peuvent s'attaquer à un seul ou à plusieurs organes. Elles ont cependant en commun d'être toutes provoquées par un dysfonctionnement du système immunitaire. **Mieux comprendre les mécanismes en cause est indispensable au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.**

— PARRAIN : PR PATRICK BLANCO —

Quelques données d'épidémiologie

Plus de 80 maladies auto-immunes sont recensées.

Elles touchent 5 à 8 % de la population mondiale

C'est le 3e groupe de maladies les plus fréquentes après les cancers et les maladies cardiovasculaires.

8 patients sur 10 sont des femmes.

Source : Inserm

Le système immunitaire, avec sa diversité de cellules, d'**anticorps** et autres molécules, est le rempart indispensable de notre organisme contre les virus, bactéries et parasites. Il arrive que ce système se dérègle et engendre une pathologie. Il peut réagir de façon excessive contre un agent extérieur non pathogène et déclencher une allergie, par exemple. Au contraire, il peut ne pas être assez réactif face aux microbes : on parle alors de déficit immunitaire (d'origine génétique, ou bien acquise comme le sida).
Enfin, il arrive que le système immunitaire se « retourne » contre des constituants normaux du corps et qu'il les détruise : c'est une maladie auto-immune. *« Il en existe une grande variété, plus ou moins graves et plus ou moins chroniques. Selon la cible attaquée, un tissu ou un organe précis (pancréas, foie, articulations…) ou l'ensemble du corps, on parle de maladie auto-immune d'organe ou de maladie auto-immune systémique. Les symptômes sont donc extrêmement divers. Et pour une même maladie, ils peuvent aussi fortement varier d'un patient à l'autre »*, explique le Pr Jean Sibilia, du CHU de Strasbourg. Ce sont des maladies aussi diverses que le diabète de type I, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus ou la sclérose en plaques, par exemple.

PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD : trouble de la circulation sanguine au niveau des pieds et des mains, le plus souvent sans gravité. C'est aussi très souvent la première manifestation clinique de la sclérodermie.

ANTICORPS : protéine qui détecte et neutralise les agents pathogènes de manière spécifique.

Une perte de tolérance immunitaire

Naturellement, le système immunitaire tolère les composants de notre corps (cellules, ADN…). Cela lui permet de distinguer le « soi » du « non-soi » (cf. infographie p. 23), et ainsi

© DR

3 QUESTIONS AU PARRAIN DU DOSSIER

Pr PATRICK BLANCO

Chef du service d'immunologie et immunogénétique, CHU Bordeaux

Beaucoup de recherches portent aujourd'hui sur la sclérodermie. Pourquoi ?
C'est une maladie auto-immune systémique (qui touche tout l'organisme, NDLR), et contre laquelle nous sommes assez démunis si elle n'est pas diagnostiquée tôt. Elle provoque une fibrose, c'est-à-dire un épaississement et une rigidification des tissus au niveau de la peau, des poumons, du tube digestif, des reins, du système cardiovasculaire… Les symptômes sont très variables d'un malade à l'autre.

Comment est-elle diagnostiquée ?
Les premiers symptômes sont peu spécifiques, ce qui induit souvent un retard de diagnostic très dommageable pour le patient. Néanmoins, un **phénomène de Raynaud** inexpliqué doit alerter tout médecin et conduire à la prescription d'examens complémentaires. Une simple prise de sang permet notamment de rechercher la présence d'anticorps spécifiques : il en existe au moins trois types, permettant de définir des sous-groupes de patients avec des formes différentes de la maladie. Certains anticorps permettent également d'apporter des informations pronostiques, notamment sur la vitesse d'évolution de la fibrose.

Sur quoi repose la prise en charge ?
Depuis une dizaine d'années, on dispose de traitements permettant d'éviter une atteinte de l'artère pulmonaire : s'ils sont mis en œuvre assez tôt, cela améliore considérablement le pronostic vital des malades. Par ailleurs, des médicaments ciblant spécifiquement le système immunitaire peuvent être efficaces à condition d'intervenir avant ou pendant la grosse poussée initiale de la maladie. Là encore, cela sous-entend un diagnostic précoce. Malheureusement, contre la fibrose elle-même, nous n'avons aucun traitement et c'est là-dessus que se concentrent aujourd'hui les recherches : il s'agit de mieux comprendre ce phénomène et d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles.

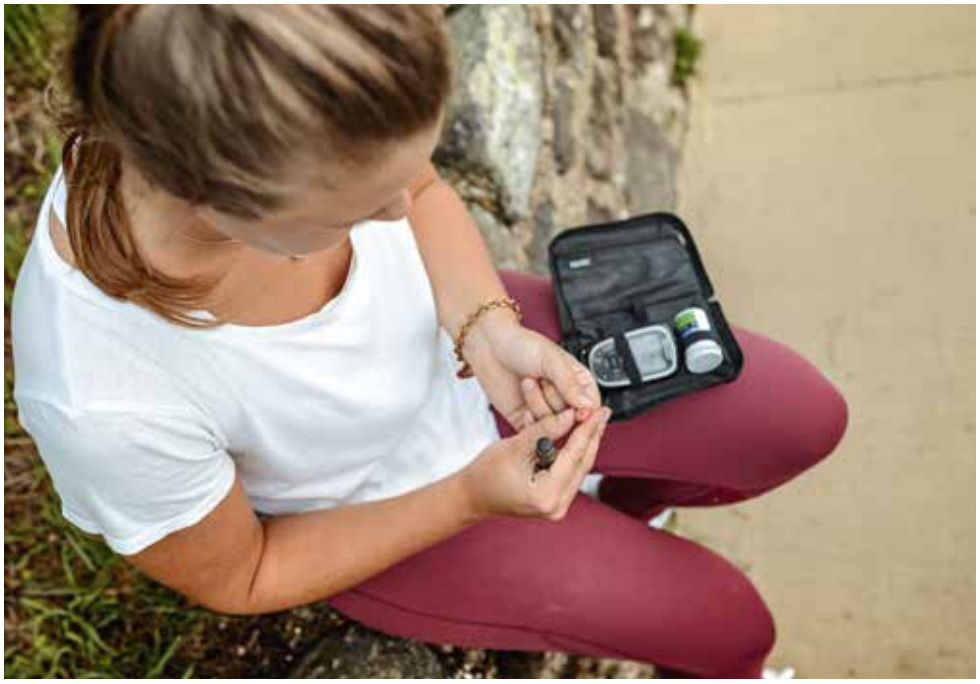
d'attaquer et d'éliminer les agents pathogènes mais aussi de réagir lorsque ces composants du « soi » sont défaillants. Parmi les acteurs du système immunitaire, on retrouve les lymphocytes B, qui produisent les anticorps, et les lymphocytes T, qui s'attaquent aux microbes, les détruisent et produisent par ailleurs des molécules qui favorisent l'**inflammation** comme les cytokines. L'inflammation est l'une des premières réponses du système immunitaire contre une infection : elle permet en effet d'établir une barrière efficace contre la dissémination d'éventuels agents infectieux.

« Il existe une vingtaine de points de contrôle du système immunitaire, détaille le Pr Sibilia. *Il suffit qu'un seul soit perturbé massivement ou, le plus souvent, que plusieurs défaillances surviennent en différents points, pour qu'une maladie auto-immune survienne. Et pour chaque maladie, ces dysfonctionnements sont spécifiques. »* Par exemple, le diabète de type I est dû à des lymphocytes T dits auto-réactifs car ils ciblent des composants du corps lui-même et non des pathogènes. Ils s'attaquent alors aux cellules du pancréas produisant l'insuline. Chez ces patients diabétiques, on retrouve aussi des anticorps, appelés auto-anticorps, qui ciblent spécifiquement des constituants de ces cellules pancréatiques, ce qui entraîne leur destruction. Dans la polyarthrite rhumatoïde, des auto-anticorps aussi sont impliqués mais, cette fois, dans la destruction du cartilage ; on constate également une activité insuffisante des lymphocytes T dits régulateurs, qui sont indispensables au maintien de la tolérance immunitaire. Dans le lupus systémique, il s'agit d'une production anormale d'anticorps dirigés contre les constituants du noyau des cellules responsables d'inflammation dans différents organes (peau, cœur, nerfs, etc.).

> « Dans la très grande majorité des cas, il est impossible de déterminer l'origine d'une maladie auto-immune. »
>
> Pr Sibilia, CHU de Strasbourg

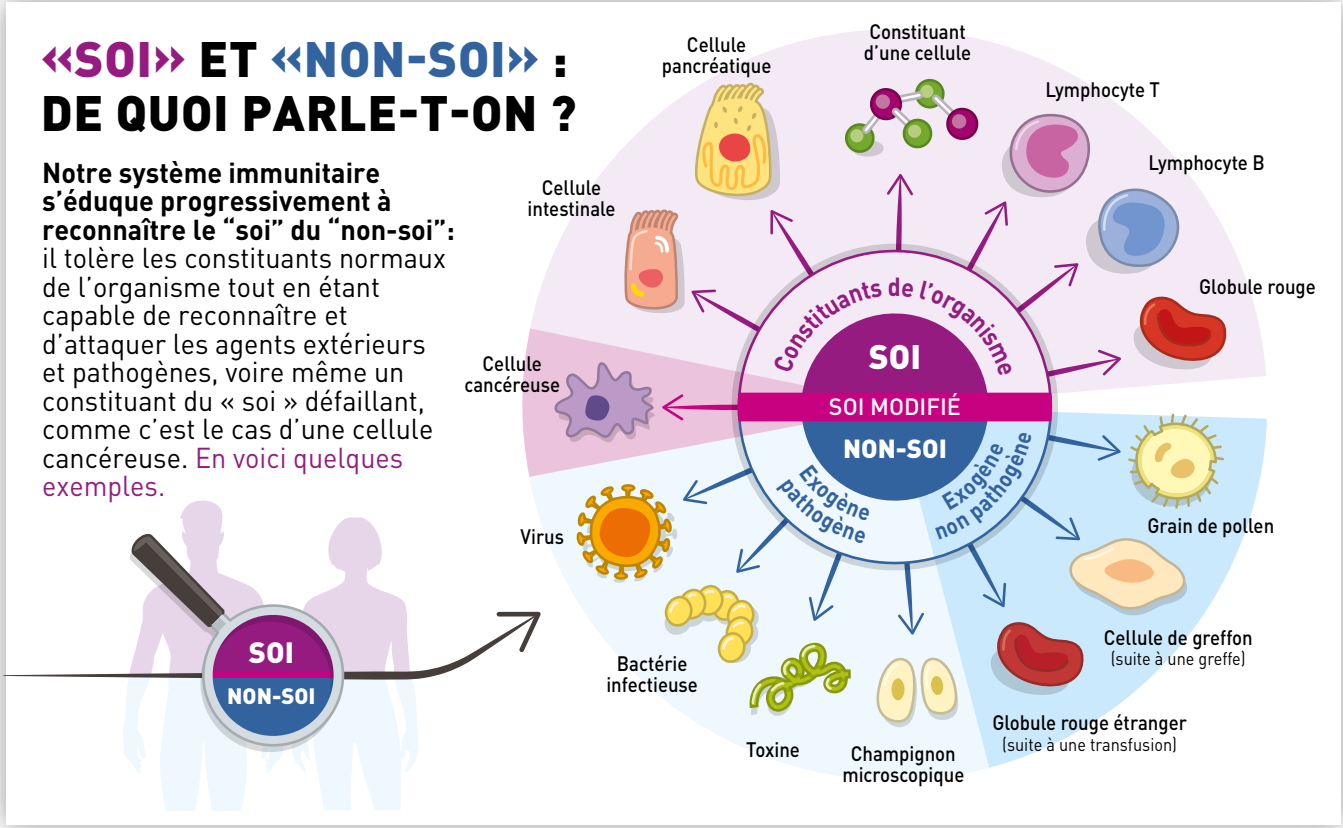
De multiples facteurs impliqués

« Dans la très grande majorité des cas, il est impossible de déterminer l'origine d'une maladie auto-immune car elle associe des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux », explique le Pr Sibilia. Du côté de l'hérédité, on retrouve souvent des prédispositions, c'est-à-dire des particularités génétiques qui



© iStock

→ Le diabète de type I est dû à des lymphocytes T dits auto-réactifs car ils ciblent des composants du corps lui-même et non des pathogènes. Ils s'attaquent alors aux cellules du pancréas produisant l'insuline. Dans cette maladie, le patient contrôle régulièrement son taux de glucose dans le sang grâce à un lecteur de glycémie (cf. photo).



© Lorenzo Timon

augmentent le risque d'être atteint. Le plus souvent, il s'agit de mutations qui affectent les gènes du CMH, un complexe de protéines qui permet à l'organisme de distinguer le « soi » et le « non-soi ». D'autres variations génétiques concernent des points de régulation du système immunitaire, mais leur influence est moindre. Par ailleurs, la sévérité des symptômes dépend aussi de la sensibilité propre de chaque organe aux attaques du système immunitaire. Les hormones féminines et le **microbiote intestinal** (lire ci-contre) jouent aussi un rôle important car ils ont une incidence sur le fonctionnement même du système immunitaire. Ainsi, tous ces paramètres, propres à chaque individu, influent sur l'évolution de chaque pathologie chez un malade donné, et notamment l'alternance des phases de poussée, où les symptômes s'amplifient de façon importante, puis des phases de rémission, où la maladie semble comme stoppée.

Enfin, *« on observe parfois un ou plusieurs éléments déclencheurs, comme une infection (virus, par exemple), une substance toxique ou*

INFLAMMATION : réaction de défense de l'organisme face à une agression qui met en jeu des phénomènes immunologiques. Elle se manifeste par une douleur, une rougeur, de la chaleur et un gonflement.

MICROBIOTE INTESTINAL : auparavant appelé flore intestinale. Ensemble de micro-organismes (principalement des bactéries) présents dans le tube digestif.

Et si le microbiote jouait un rôle ?

Ces millions de milliards de bactéries qui vivent naturellement dans nos intestins jouent un rôle important dans notre digestion mais aussi dans l'éducation et l'entretien de notre système immunitaire. De fait, de plus en plus d'études révèlent que le microbiote intestinal serait impliqué dans la survenue de certaines maladies chroniques. Des études ont ainsi montré qu'un déséquilibre du microbiote pouvait jouer un rôle dans les maladies auto-immunes de l'intestin comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, voire dans le diabète de type I. L'année dernière, une équipe américaine de l'Université Yale a quant à elle montré que, chez les souris, la bactérie intestinale *Enterococcus gallinarum* favorise les réactions auto-immunes, notamment celles observées dans le lupus. De nombreuses recherches sont encore nécessaires pour en comprendre les mécanismes sous-jacents, préalable obligatoire avant de proposer des stratégies thérapeutiques.

la pollution environnementale », précise le Pr Sibilia. Dans le cas de la sclérodermie (voir l'intervention du parrain p. 21), l'exposition à la silice dans un contexte professionnel est reconnue comme un facteur de risque important. La sclérodermie peut d'ailleurs constituer une maladie professionnelle.

Depuis une vingtaine d'années, des progrès importants ont été réalisés grâce à l'essor des biothérapies.

Améliorer les outils de diagnostic

Le diagnostic d'une maladie auto-immune repose sur plusieurs éléments : les symptômes (examens cliniques), les **biomarqueurs** de l'auto-immunité comme la détection d'auto-anticorps, et parfois les données d'imagerie médicale ou génétiques. *« Pour certaines maladies, on dispose de tests biologiques qui permettent facilement de confirmer la maladie. Par exemple on détecte des auto-anticorps spécifiques dans le diabète de type I ou la polyarthrite rhumatoïde »*, explique le Pr Sylvain Dubucquoi, du CHU de Lille. Pour d'autres, c'est plus compliqué : le diagnostic de la sclérose en plaques repose essentiellement sur les symptômes cliniques et les résultats d'**IRM**.
« Aujourd'hui, on connaît certains biomarqueurs pour quelques maladies, détaille le Pr Dubucquoi. *L'objectif de la recherche est d'en découvrir de nouveaux grâce à une meilleure compréhension des mécanismes de chaque pathologie. Les questions sur lesquelles s'interroger sont multiples : peut-on identifier les malades qui répondent ou non aux traitements, prévoir les rechutes, dépister la maladie chez les personnes les plus à risque avant les premiers symptômes ? »*

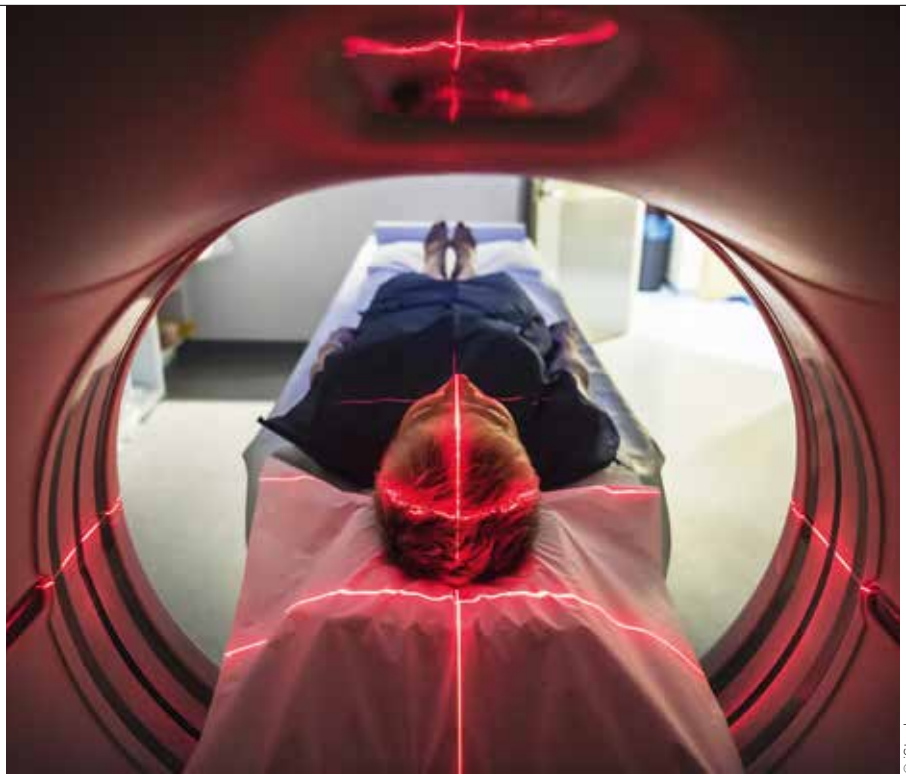
Des traitements sur mesure

La prise en charge des maladies auto-immunes repose en partie sur une amélioration des symptômes, spécifiques à chaque maladie. Par exemple, l'administration d'insuline dans le diabète de type I, de thyroxine dans l'hypothyroïdie auto-immune, etc. Il convient aussi de contrôler tant que possible l'auto-immunité. *« Selon la maladie et le degré d'atteinte, on utilise différents traitements anti-inflammatoires,*

Grossesse et maladies auto-immunes : des risques particuliers

Pendant des années, la grossesse a été contre-indiquée chez les femmes atteintes de maladies auto-immunes. Il s'agit en effet d'un moment particulier d'un point de vue hormonal mais aussi immunitaire, et les conséquences sur les maladies auto-immunes sont nombreuses et diverses : déclenchement de poussées (lupus, maladie de Behçet…), ou au contraire une sorte de « gel » de la maladie, mais qui risque en contrecoup de s'aggraver après l'accouchement (polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, sclérodermie…). Selon les maladies, il peut aussi y avoir des risques de complications pour l'enfant à naître car la mère peut transmettre ses auto-anticorps au fœtus en fin de grossesse. Aujourd'hui, grâce à une meilleure connaissance de ces pathologies et à une prise en charge pluridisciplinaire, il ne persiste que très peu de contre-indications formelles à la grossesse. La recherche s'attache à mieux comprendre les mécanismes en cause afin de permettre aux femmes de procréer malgré ces maladies.

© iStock



© iStock

→ Les données d'imagerie médicale comme l'IRM sont parfois nécessaires pour diagnostiquer une maladie auto-immune.

BIOMARQUEUR :
molécule biologique que l'on peut doser, caractéristique d'un état ou d'une pathologie.

IRM :
technique d'imagerie utilisant les propriétés de résonance magnétique nucléaire. Cet examen permet de visualiser avec une grande précision les organes et tissus mous dans différents plans de l'espace ou en 3 dimensions.

CHROMOSOME X :
chaque cellule renferme, dans son noyau, de l'ADN organisé en 23 paires de chromosomes, dont une paire de chromosomes sexuels : XX pour les femmes, et XY pour les hommes. Pour chaque paire, un chromosome vient du père, et l'autre vient de la mère.

immunomodulateurs (qui contrôlent l'immunité) ou immunosuppresseurs (qui diminuent globalement la réponse immunitaire) », explique le Pr Estibaliz Lazaro, du CHU de Bordeaux. Objectif : contrôler l'évolution de la maladie en rééquilibrant le système immunitaire.

Depuis une vingtaine d'années, des progrès importants ont été réalisés grâce à l'essor des biothérapies : elles ciblent spécifiquement le dérèglement immunitaire impliqué dans une pathologie donnée. Aujourd'hui, on dispose d'une dizaine de biothérapies différentes. Il s'agit par exemple de *« cibler spécifiquement les lymphocytes B qui produisent des auto-anticorps dans certaines formes de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde, de bloquer certaines molécules pro-inflammatoires comme le TNF-alpha dans la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn, l'interféron alpha dans le lupus… Mais,* poursuit le Pr Lazaro, *si les résultats sont parfois spectaculaires, cela ne marche pas chez tous les patients. Et nous sommes souvent incapables de le prévoir. »*

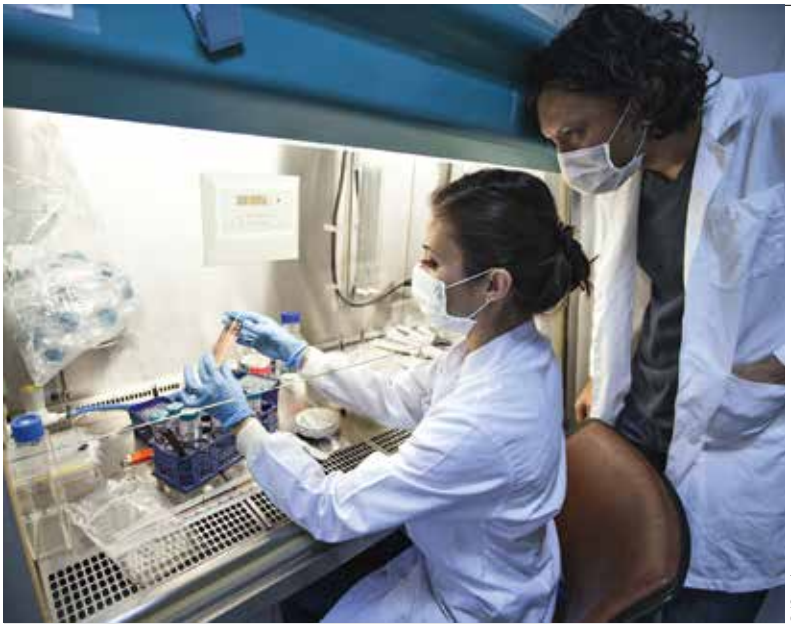
ÉCLAIRAGE DE CHERCHEUR

© Nicolas Six

JEAN-CHARLES GUÉRY,
chercheur Inserm au Centre de physiopathologie Toulouse Purpan (CPTP)

Des recherches sur le chromosome X

« Les données épidémiologiques sont formelles : les femmes développent plus de maladies auto-immunes que les hommes. En cause, un système immunitaire plus réactif, et donc plus à risque de dysfonctionnement. Avec mon équipe, nous nous sommes intéressés aux gènes portés par le **chromosome X**, et plus particulièrement au gène TLR7, dont on sait qu'il joue un rôle majeur dans le déclenchement du lupus chez la souris. Normalement, dans les cellules féminines, l'un des deux chromosomes X est inactivé et ses gènes ne s'expriment donc pas. Cependant, certains gènes échappent à ce processus. Nous avons montré que dans 30 % des cellules immunitaires de femmes, le gène TLR7 était activé sur les deux chromosomes X. Par ailleurs, nous avons aussi montré que les lymphocytes B, qui produisent les anticorps, sont plus réactifs lorsqu'ils expriment le gène TLR7 sur les deux chromosomes X et donc plus susceptibles de déclencher des réactions auto-immunes. La surexpression de TLR7 pourrait expliquer une partie du risque supérieur des femmes d'être atteinte de lupus. »



© iStock

→ Recherche fondamentale, études épidémiologiques, nouvelle classification… Les pistes à explorer ne manquent pas pour identifier de nouvelles thérapeutiques.

Hypothèse mimétique *versus* hypothèse hygiéniste

© iStock

Deux grandes hypothèses sont avancées pour tenter d'expliquer l'origine des maladies auto-immunes. La première, dite du mimétisme, prétend qu'il existe des similitudes moléculaires entre certains agents infectieux, de type viral ou bactérien, et des composants de l'organisme lui-même. Le corps, en tentant de combattre ces agents reconnus comme étrangers et dangereux, déclencherait donc une réaction immunitaire contre lui-même, aboutissant à la destruction d'un ou plusieurs organes. Quant à l'hypothèse hygiéniste, elle repose sur l'hypothèse que l'excès de certaines pratiques médicales (antibiotiques, césarienne…) et certaines habitudes de vie (hygiène accrue, moindre exposition aux animaux et à l'environnement, alimentation déséquilibrée…) ne permettraient pas au système immunitaire de se développer correctement durant l'enfance et de s'autoréguler par la suite. Celui-ci réagirait alors de façon inappropriée contre l'organisme lui-même. Loin de s'opposer l'une à l'autre, il est probable que ces deux hypothèses aient un poids variable dans les différentes maladies auto-immunes.

Des pistes de recherche foisonnantes

Aujourd'hui encore, la recherche fondamentale étudie les mécanismes impliqués dans les maladies auto-immunes. C'est indispensable pour identifier de nouvelles cibles pour des biothérapies « sur mesure », et ce d'autant plus qu'il existe bien souvent différents sous-types d'une même pathologie. *« Certaines maladies sont tellement hétérogènes qu'il est très difficile de démontrer l'effet d'une biothérapie »*, déplore le Pr Lazaro. En parallèle, il est essentiel de découvrir des biomarqueurs robustes, permettant par exemple d'évaluer l'efficacité de tel ou tel traitement sans se référer uniquement aux symptômes cliniques.

> « Le véritable enjeu est de pouvoir supprimer l'origine même de ces maladies, et pas seulement d'en contrôler les mécanismes et les symptômes. »
>
> Pr Christophe Richez, du CHU de Bordeaux

« Certaines équipes concentrent leurs recherches sur le microbiote intestinal ou sur les hormones pour comprendre quel rôle ils jouent dans le déclenchement de la maladie, explique le Pr Christophe Richez, du CHU de Bordeaux. *Car le véritable enjeu est de pouvoir prévenir ces maladies, et pas seulement d'en contrôler les mécanismes et les symptômes. »* Des études épidémiologiques sont en cours pour comprendre pourquoi la prévalence de ces maladies augmente, et pourquoi certaines affectent des patients de plus en plus jeunes. Enfin, le consortium européen PRECISADS, impliquant notamment des chercheurs français de l'Inserm, souhaite établir une nouvelle classification des maladies auto-immunes, non plus basée sur les symptômes mais sur des signatures biologiques. Ce qui devrait permettre d'envisager un nouvel éclairage sur les mécanismes en jeu, et donc d'identifier les cibles thérapeutiques potentielles. ▬

VRAI FAUX

Le tabac est impliqué dans la survenue des maladies auto-immunes.

VRAI Les liens entre exposition au tabac et risques accrus de maladies auto-immunes sont connus de longue date. Ainsi les femmes qui fument ont deux fois plus de risque de développer un lupus que les non-fumeuses. Pour la polyarthrite rhumatoïde, et toujours chez les femmes, le risque augmente de 37 %. Comment expliquer cela ? Le tabac augmente la production de molécules favorisant l'inflammation et affaiblit par ailleurs le système immunitaire. D'ailleurs, chez les fumeurs, les maladies auto-immunes sont plus difficiles à traiter et les rechutes plus fréquentes.

Les maladies auto-immunes sont toujours spécifiques d'un organe.

FAUX On distingue deux grandes familles de maladies auto-immunes, celles dites d'organe, où seul un organe ou un tissu est touché (par exemple le pancréas dans le diabète de type I ou les articulations dans la polyarthrite rhumatoïde), des maladies dites « systémiques », qui peuvent attaquer l'organisme en différents points et provoquer ainsi une très grande variété de symptômes. C'est le cas par exemple du lupus systémique, qui touche la peau, les nerfs, les articulations, les reins, les globules rouges… ou de la sclérodermie qui affecte la peau, le système digestif, le système cardiovasculaire, etc.

© iStock

Les femmes sont plus touchées que les hommes.

VRAI

De façon générale, environ 8 malades sur 10 sont des femmes, mais cette proportion varie beaucoup selon le type de maladies : pour la sclérose en plaques, on dénombre deux fois plus de femmes touchées que d'hommes. Et pour le lupus, cela grimpe même à neuf femmes touchées pour un homme. Il y a plusieurs pistes d'explication à cela. Il y aurait notamment une influence des hormones sexuelles sur le fonctionnement du système immunitaire : l'hormone mâle, la testostérone, agirait comme facteur de protection face aux maladies auto-immunes, alors que les estrogènes, des hormones féminines, stimuleraient au contraire le système immunitaire, et donc ses dysfonctionnements.

Les maladies auto-immunes sont héréditaires.

VRAI FAUX Il existe quelques rares maladies auto-immunes, souvent à début pédiatrique, qui sont exclusivement héréditaires, c'est-à-dire liées uniquement à la transmission d'une mutation génétique. Mais dans l'immense majorité des cas, on parle de terrain génétique prédisposant, c'est-à-dire de petites variations de gènes qui vont augmenter la susceptibilité aux maladies auto-immunes. En effet, le fonctionnement du système immunitaire est régulé par de nombreux gènes, et lorsque l'un d'eux est affecté par des mutations, cela peut influer sur le risque de développer une maladie auto-immune.

Le stress est impliqué dans la survenue des maladies auto-immunes.

VRAI L'origine des maladies auto-immunes est multifactorielle : prédispositions génétiques, facteurs environnementaux, habitudes de vie… Au milieu de tout cela, le stress peut jouer un rôle déclencheur non négligeable. En juin dernier, des chercheurs américains ont établi un lien entre des problèmes psychiatriques liés au stress et le développement d'une maladie auto-immune : les personnes souffrant de stress post-traumatique auraient ainsi 46 % de risque supplémentaire d'être atteintes. En cause, des perturbations répétées du système immunitaire qui provoqueraient notamment une inflammation chronique. D'autres études avaient déjà montré que chez les malades souffrant d'une pathologie auto-immune, le stress peut déclencher des rechutes ou des poussées de la maladie.

EN SAVOIR PLUS

S'ENTRAIDER

ASSOCIATIONS

FAI²R est la Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares : elle a été créée pour améliorer l'accès au diagnostic et aux soins des patients. Elle regroupe 19 centres de référence et 67 centres de compétence adultes et pédiatriques, mais aussi 16 associations de patients et 8 sociétés savantes.

www.fai2r.org

L'Association française du lupus et autres maladies auto-immunes propose notamment de nombreuses informations quant à l'éducation thérapeutique des patients, les recherches en cours sur la prise en charge de la maladie, et des témoignages de patients.

www.lupusplus.com

L'Association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde (ANDAR) existe depuis 1984. Elle est très active dans le soutien et l'information des patients. Elle regroupe près de 4 000 adhérents en France et rassemble une vingtaine d'antennes régionales.

www.polyarthrite-andar.com

L'Association des sclérodermiques de France (ASF) compte des délégués dans plusieurs régions de France. Elle édite un bulletin trimestriel et propose sur son site de nombreuses informations pratiques pour les malades et leur famille. Chaque année le 29 juin, Journée mondiale de la sclérodermie, elle organise des activités dans tout le pays.

www.association-sclerodermie.fr

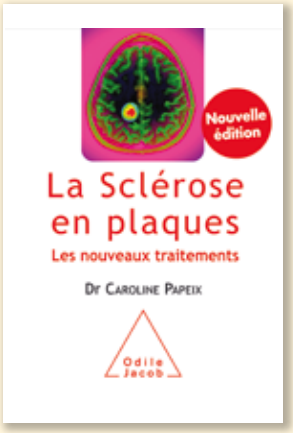
La **Fédération française des diabétiques** est une association de patients, au service des patients et dirigée par des patients. Avec son réseau d'environ 90 associations locales, réparties sur l'ensemble du territoire, et son siège national, elle a pour vocation de représenter les 4 millions de patients diabétiques.

www.federationdesdiabetiques.org

L'Association François Aupetit (AFA) est à ce jour l'unique organisation française à se consacrer exclusivement au soutien de la recherche sur les maladies inflammatoires chroniques intestinales (rectocolite hémorragique et maladie de Crohn).

www.afa.asso.fr

LIRE



OUVRAGE

« La sclérose en plaques : les nouveaux traitements » du Dr Caroline Papeix, médecin neurologue, praticien hospitalier à la Pitié-Salpêtrière, à Paris aux éditions Odile Jacob (2016).

DOSSIER

Dossier d'information grand public sur les maladies auto-immunes sur le site de l'Inserm, avec notamment un focus sur les recherches en cours.

www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes

PHILANTHROPIE

EN 2019, VOTRE SOUTIEN À LA RECHERCHE RESTE ESSENTIEL

L'année 2018 a été marquée par de nouvelles avancées médicales. En 2019, la FRM a encore besoin de votre générosité pour continuer à faire progresser la recherche en France.

Grâce aux travaux menés par l'équipe de Jérôme Larghero, Pierre Cattan, Valérie Vanneaux et leurs collaborateurs à l'hôpital Saint-Louis, un nouveau pas a été franchi avec la mise au point d'un œsophage fabriqué par ingénierie cellulaire et tissulaire. Cet œsophage reconstruit est destiné à être greffé en cas de cancer, de malformation ou d'absorption de produits caustiques. On retiendra également pour cette année 2018 la découverte, par l'équipe de Maria-Christina Zennaro à l'unité Inserm 970 et à l'Hôpital européen Georges-Pompidou à Paris, d'un gène impliqué dans la survenue d'une forme d'hypertension artérielle (HTA) grave et résistante aux traitements. Une avancée scientifique qui ouvre des perspectives inédites pour la prise en charge de cette forme d'hypertension.

© iStock

Permises par des équipes de recherche françaises soutenues par la FRM, ces découvertes n'existeraient pas sans votre soutien. Le don reste en effet primordial pour accompagner des projets d'excellence qui, chaque année, mènent à des avancées médicales majeures. Cette année encore, votre engagement aux côtés de la FRM est essentiel pour soutenir les chercheurs.
Pour vous accompagner dans votre générosité, **des réductions d'impôts significatives perdurent.**

Prélèvement à la source

La mise en place du prélèvement à la source depuis le 1er janvier 2019 ne change pas les réductions fiscales liées à vos dons et n'impacte pas les dons réalisés dans le cadre de l'IFI. Les dons faits à la FRM en 2019 donneront droit à une réduction fiscale en 2020.
Pour rappel, vous pouvez faire des dons dans le cadre de vos impôts et bénéficier des réductions correspondantes :

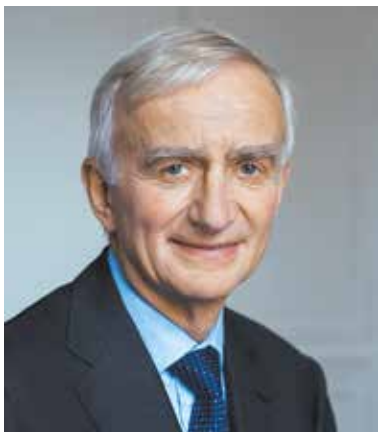
Impôt sur le revenu (IR) : 66 % du montant de vos dons est déductible de votre impôt sur le revenu, dans la limite de 20 % de votre revenu imposable.
Impôt sur la fortune immobilière (IFI) : 75 % du montant de votre don est déductible de votre IFI (dans la limite de 50 000 €).
Vous pouvez également faire don à la FRM de titres de sociétés (cotées ou non) ou de parts de sociétés immobilières et bénéficier ainsi des réductions fiscales correspondantes au titre de l'IR ou de l'IFI.
La FRM remercie ses donateurs qui soutiennent les avancées de la recherche pour améliorer la santé de tous !
Agissons ensemble pour la réussite de la recherche !

POUR EN SAVOIR PLUS :

AUDREY DUVAL,
Votre contact personnel pour répondre à vos questions

Tél. : 01 44 39 75 96
E-mail : audrey.duval@frm.org

Plus d'informations :
(calendrier, conditions de déductibilité…) sur frm.org



© Valérie Couteron

CHANGER PAR LE DON

DONNER, C'EST MODERNE !

« CHANGER PAR LE DON », c'est l'initiative portée par Denis Duverne, président du Conseil d'administration d'AXA et du Conseil de surveillance de la FRM, et Serge Weinberg, président du Conseil d'administration de Sanofi et trésorier de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), visant à encourager les Français aisés à donner au moins 10 % de leurs revenus annuels ou de leur patrimoine à des fins philanthropiques. Trois questions à Denis Duverne sur cette nouvelle initiative.

Comment est née l'initiative « Changer par le don » ?
Avec Serge Weinberg, nous avons depuis longtemps des engagements associatifs et soutenons financièrement de nombreuses causes qui nous tiennent à cœur.
En France, la philanthropie est en pleine métamorphose. Beaucoup parmi les plus aisés ont déjà concrétisé leur engagement à travers une association, une fondation ou un fonds de dotation qu'ils ont créé. L'avènement du fonds de dotation, un véhicule philanthropique plus souple, a dynamisé le secteur. Des nouveaux philanthropes, généralement des entrepreneurs, révolutionnent les pratiques en la matière.
Et les mentalités changent : on peut être généreux, le faire connaître pour créer un effet d'entraînement. Parce que les associations, les fondations et les fonds de dotation sont source d'innovation, de transformation de la société et de progrès social.
C'est dans ce contexte que nous avons entrepris en juin 2018 d'initier Changer par le don.

À ce jour, plus de 60 personnes adhèrent à cette initiative. Vous êtes-vous déjà réunis et pour passer quel message ?
Depuis le lancement de l'opération le 3 décembre dernier, nous continuons de faire connaître cette initiative auprès des journalistes, des prescripteurs comme les banques privées, des décideurs, des politiques et autres institutions souhaitant relayer notre message. Mais surtout, même s'il y a parmi les signataires des personnes connues, toutes les personnes qui sont prêtes à s'engager à donner 10 % de leur revenu annuel ou 10 % de leur patrimoine aux causes de leur choix sont les bienvenues !
Nous avons réuni les signataires fin mars car nous souhaitons que les personnes qui se sont engagées endossent le rôle d'ambassadeurs.
Nous allons bien évidemment mettre à l'honneur l'intérêt général au service du bien commun et échanger sur nos engagements respectifs.

CHANGER PAR LE DON

Changer par le Don est une initiative incitant les personnes aisées à consacrer 10% de leurs revenus annuels ou de leur patrimoine à la philanthropie.

Comment garantir que cette initiative va réellement permettre le développement des ressources privées des associations et fondations ?
Nous ne pouvons rien garantir, mais nous sommes convaincus que ce que font les associations et fondations françaises est bon pour la société que nous devons imaginer.
L'efficacité des actions portées par le secteur caritatif n'est plus un sujet. Les Français font confiance aux associations et fondations qui, au quotidien, exercent leurs missions avec passion. Puisque nous en sommes convaincus, nous devons leur donner les moyens d'améliorer notre société. Avec davantage de moyens, des initiatives existantes prendront un nouvel élan, contribueront à la prospérité de notre pays et à sa cohésion sociale. L'avenir de notre société repose sur l'esprit de responsabilité de chacun d'entre nous.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS :

sur cette initiative ou pour tout simplement nous rejoindre, rendez-vous sur
www.changerparledon.com

S'INFORMER AUTREMENT

Une BD et une newsletter 100 % science

Les manières de s'informer évoluent, la FRM aussi ! Depuis quelques mois, nous lançons de nouvelles initiatives pour vous proposer d'autres moyens de comprendre les enjeux et les avancées de la recherche médicale :

- **Une BD disponible en ligne :** l'illustratrice Lison Bernet décrypte en planches et en bulles des projets de recherche soutenus par la FRM ! Les deux premiers opus sont disponibles sur frm.org ;
- **Un partenariat avec Sciencetips,** permettant aux lecteurs, par le biais de newsletters régulières, de relater des anecdotes pour découvrir la science autrement ! Consultez les deux dernières newsletters Sciencetips en partenariat avec la FRM sur frm.org.

RÉSEAUX SOCIAUX

TOUJOURS PLUS NOMBREUX, MERCI !

Vous êtes plus de 30 000 à nous suivre sur notre compte Facebook.

Une autre manière de découvrir d'autres formats et contenus pour vous informer. Merci de votre confiance : abonnez-vous et suivez-nous également sur Twitter, Instagram ou LinkedIn.

CHERCHEURS À LA UNE

Leur réussite est humaine !

La réussite en matière de recherche médicale est avant tout une affaire humaine. Depuis novembre dernier, nous vous proposons chaque mois un portrait de chercheurs soutenus par la FRM, qui se livrent sur leur parcours, leurs doutes, échecs et réussites. À retrouver sur frm.org ou sur nos réseaux sociaux !

BULLETIN DE SOUTIEN

M1904FDZ01R

☐ **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 12 €, 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 sont déductibles de vos impôts à concurrence de 20 % de votre revenu net imposable. Vous recevrez un reçu fiscal. Si vous êtes redevable de l'IFI (impôt sur la fortune immobilière), vous pouvez déduire **75 % de vos dons de votre IFI,** 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, 75007 Paris

Ces données recueillies font l'objet d'un traitement informatique par la FRM et sont nécessaires à l'édition de votre reçu fiscal et la gestion de vos dons. Elles ne sont pas transférées hors de l'UE et pourront être utilisées pour vous adresser des communications de la FRM et à des fins d'études statistiques. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6/01/1978 et la réglementation relative à la protection des données personnelles (Règlement européen n°2016/679) en vigueur depuis le 25 mai 2018, en contactant notre service donateurs, 54 rue de Varenne 75007 Paris ou dons@frm.org, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification des données vous concernant et d'un droit d'opposition à leur traitement, pour motifs légitimes. Sauf avis contraire de votre part ou de votre représentant légal, vos données pourront être transmises à des tiers dans le cadre de prospection caritative ou commerciale. Si vous ne souhaitez pas que vos données soient transmises à des tiers, cochez cette case ☐

FRM
FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

L'ESPÉRANCE EN LIGNE DE VIE

LÉGUEZ TOUS VOS ESPOIRS

La Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) est le plus important organisme caritatif à soutenir la recherche médicale en France dans son ensemble.

Léguer à la FRM, c'est soutenir les avancées de la recherche pour améliorer la santé de tous. Soutenez la recherche, faites un legs à la Fondation pour la Recherche Médicale.

VOTRE CONTACT : MARION MÉRY
Responsable legs, donations
et assurances-vie

54, rue de Varenne 75007 Paris
01 44 39 75 67
marion.mery@frm.org

DEMANDE DE DOCUMENTATION GRATUITE ET SANS ENGAGEMENT DE VOTRE PART

Retourner ce coupon sous enveloppe affranchie à :
Fondation pour la Recherche Médicale
54 rue de Varenne 75007 PARIS

☐ Je souhaite recevoir sous pli confidentiel la brochure sur les legs, donations et assurances-vie

☐ Je souhaite être contacté (e) par téléphone

Nom _____
Prénom _____
Adresse _____
Code postal _____
Ville _____
Téléphone _____
Email _____ @ _____

FRM.ORG

L1904LLRS00

Ces données recueillies font l'objet d'un traitement informatique par la FRM. Elles ne sont pas transférées hors de l'UE et pourront être utilisées pour vous adresser des communications de la FRM et à des fi ns d'études statistiques. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6/01/1978, ainsi qu'à la réglementation relative à la protection des données personnelles (Règlement européen n°2016/679) en vigueur depuis le 25 mai 2018, en contactant notre service donateurs, 54 rue de Varenne 75007 Paris ou dons@frm.org, vous disposez d'un droit d'accès, de rectifi cation des données vous concernant et d'un droit d'opposition à leur traitement, pour motifs légitimes.

DON en CONFIANCE comitecharte.org