



FONDATION
RECHERCHE
MÉDICALE

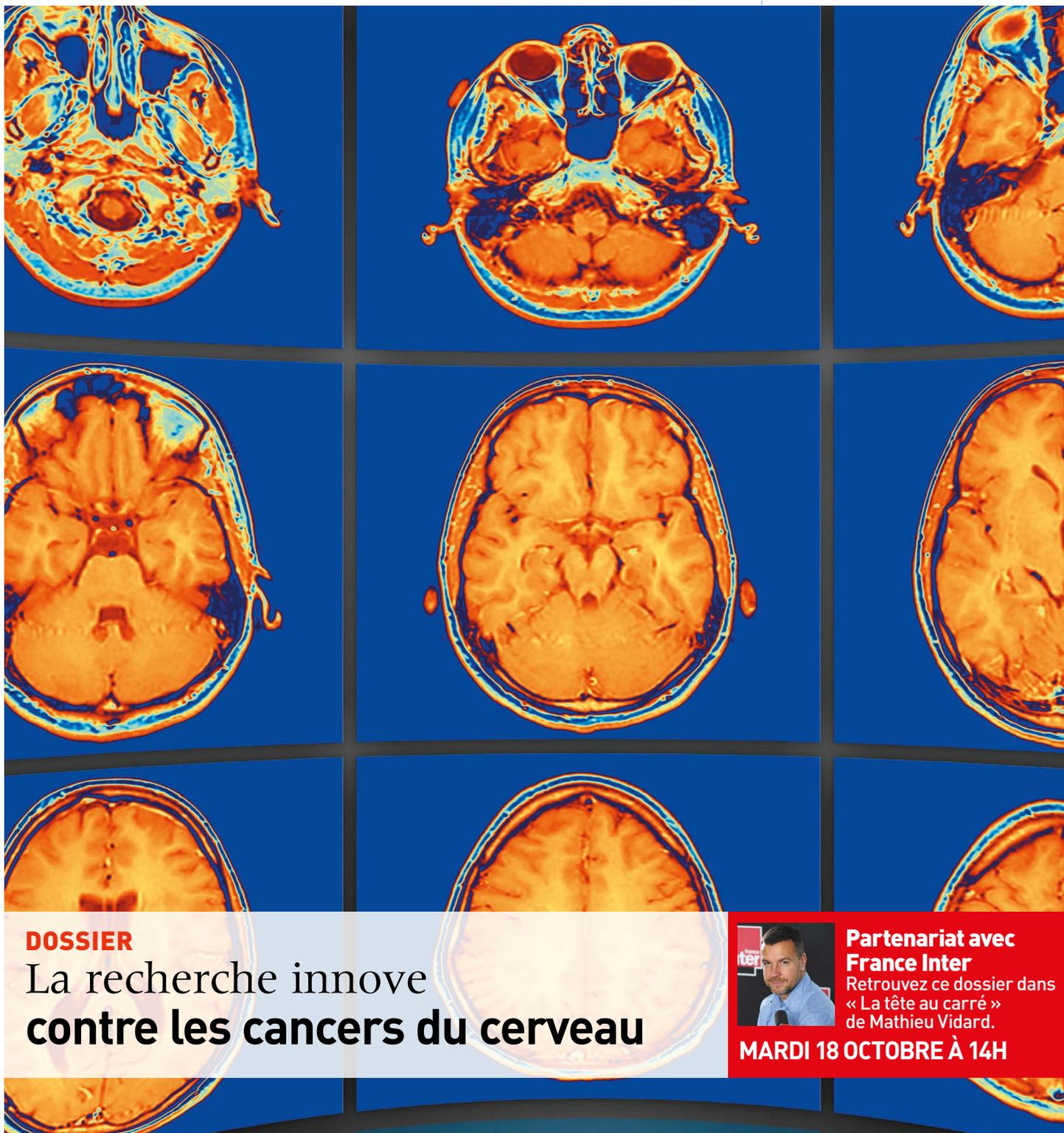
N°148 - 4^e trimestre 2016 - www.frm.org

RECHERCHE & SANTÉ

**S'ENGAGER
POUR LA
RECHERCHE**
Marc Levy :
« Les projets
aboutissent
à des
découvertes
concrètes »



p. 29



DOSSIER

La recherche innove contre les cancers du cerveau



**Partenariat avec
France Inter**

Retrouvez ce dossier dans
« La tête au carré »
de Mathieu Vidard.

MARDI 18 OCTOBRE À 14H

RECHERCHE & SANTÉ N°148



© Reportage - Nicolas Six

04 INGÉNIERIE TISSULAIRE
 Reconstruire un œsophage biocompatible

06 L'INTERVIEW DE MARINA CARRERE D'ENCAUSSE
 Ondes électromagnétiques : toujours blanchies par la science

08 TECHNOLOGIES INNOVANTES
 Un nez électronique pour dépister l'hypertension artérielle pulmonaire



© Nicolas Six

10 LES ÉCHOS DE LA RECHERCHE
 Maladies cardiaques : reconstruire le système lymphatique

11 VIH :
 Pourquoi certains séropositifs contrôlent « seuls » l'infection



© iStock

12 Fertilité :
 Puberté et fertilité sous le contrôle de petits ARN

13 Maladies tropicales :
 Pourquoi le vaccin contre la fièvre jaune est-il si efficace ?



© iStock

17 QUESTIONS DE SANTÉ
Anorexie :
 « Ma petite fille est anorexique. Est-ce la peur de grossir qui la rend malade ? »



© iStock

20 DOSSIER
La recherche innove
 contre les cancers
 du cerveau



© iStock

Les cancers du cerveau forment un groupe très vaste et très diversifié de tumeurs. De formidables progrès ont été accomplis en recherche ces dix dernières années. Les gliomes, qui constituent la moitié de ces tumeurs, sont désormais mieux compris. Un protocole de prise en charge a été établi pour les plus dangereux d'entre eux, les glioblastomes. Et des innovations thérapeutiques ciblées sont à l'essai.

29 S'ENGAGER POUR LA RECHERCHE

Marc Levy : « Les projets aboutissent à des découvertes concrètes »

30 Prix FRM décernés en 2016

31 Désigner un légataire
 universel

Directeur de la publication :

Denis Le Squer

Comité de rédaction :

Frédérique Camize, Valérie Lemarchandel, Michèle Fatque, Delphine Torchard-Pagniez, Céline Pager, Valérie Riedinger, Marie Birolini.

Ont participé à la rédaction :

Stéphane Boumendil, Catherine Brun, Émilie Gillet, Florence Raynal, Bruno Scala.

Ont participé au dossier :

Dr Hervé Chneiweiss (parrain), Pr Alexandre Carpentier, Dr Caroline Dehais, Pr Dominique Figarella-Branger, Dr Marie-Pierre Junier, Pr Elizabeth Moyal, Pr Marc Sanson

Conception et réalisation :**CITIZEN**PRESS
48, rue Vivienne, 75002 Paris.
www.citizen-press.fr**Responsables d'édition :**

Aurélien Coustillac, Camille Aulas.

Direction artistique :

David Corvaisier.

Secrétariat de rédaction :

Alexandra Roy.

Couverture :

iStock/Citizen Press.

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 2016 • 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 : 12€**Chèque à l'ordre de
la Fondation pour
la Recherche Médicale

Faire le bien fait du bien...

Rien n'apporte plus dans la vie que de tenter de faire du bien. » Désormais parrain de la Fondation pour la

Recherche Médicale (FRM) aux côtés de Thierry Lhermitte, Marina Carrère d'Encausse et Nagui, l'écrivain Marc Levy explique dans l'interview qu'il nous a accordée (p. 29) les raisons de son engagement. Un choix également guidé par la mobilisation de la Fondation contre toutes les maladies, comme le démontre encore une fois la diversité des travaux de recherche présentés dans ce numéro de *Recherche & Santé*. Qu'il s'agisse des tumeurs du cerveau (dossier p. 20), de l'insuffisance cardiaque (p. 10), du paludisme (p. 15) ou de la réparation tissulaire (p. 4-5), la FRM entend bien, grâce à votre générosité, ne laisser aucun malade de côté. Ainsi, dans le contexte difficile qui nous a tous bouleversés ces derniers mois, il est essentiel de se rappeler que nous avons la capacité d'améliorer la vie des autres.

« Donner fait du bien, aux autres comme à soi-même » était d'ailleurs le thème de la dernière campagne de sensibilisation de France

Générosités, une organisation chargée de promouvoir la générosité en France et de représenter le secteur caritatif auprès des pouvoirs publics, regroupant 89 associations et fondations, dont la FRM.

Traditionnellement, la fin d'année est propice au don. Selon France Générosités, près de la moitié de la collecte en faveur des organismes caritatifs est réalisée au dernier trimestre, dont la moitié en décembre. Cette période constitue, pour la Fondation, un moment important où peuvent être déterminés les fonds qui seront alloués aux recherches les plus prometteuses. Je ne doute pas qu'une fois encore, vous serez au rendez-vous de cette formidable aventure, celle de la générosité et de l'espoir. Merci de votre soutien indéfectible.

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



INGÉNIERIE TISSULAIRE

Reconstruire un œsophage biocompatible

➔ **Spécialistes de la thérapie cellulaire et de l'ingénierie tissulaire**, les équipes de Jérôme Larghero, Valérie Vanneaux et Pierre Cattan mènent à l'hôpital Saint-Louis, à Paris, un projet de médecine régénérative unique en France : reconstituer un *œsophage* susceptible d'être greffé, sans rejet. Une alternative prometteuse à la chirurgie reconstructrice.

Certains atteints de l'œsophage nécessitent une ablation partielle ou totale de l'organe, qu'elles soient le fait de lésions dues à l'ingestion de caustiques ou de tumeurs malignes, par exemple. La chirurgie reconstructrice actuelle consiste à remplacer l'œsophage par une partie de l'estomac ou du côlon. Ces solutions sont peu satisfaisantes car elles entraînent le sacrifice d'un organe intra-abdominal et ont des résultats fonctionnels imparfaits (les patients souffrent de troubles, en particulier de reflux gastro-œsophagien ou de difficultés d'absorption des aliments). Ces opérations entraînent surtout une mortalité élevée. C'est donc au développement d'une solution alternative innovante que s'est attelée l'équipe pluridisciplinaire menée par Jérôme Larghero. « L'idée est de fabriquer un substitut d'œsophage en combinant de manière optimale un biomatériau et des cellules souches grâce à l'ingénierie cellulaire et tissulaire », explique-t-il. Un domaine dans lequel l'équipe bénéficie d'une réelle expertise.

GREFFON : UNE MISE AU POINT DÉLICATE

Le biomatériau (encore appelé « matrice ») doit avoir des propriétés similaires à celles de l'œsophage. De nombreux paramètres sont à prendre en compte : élasticité, contractilité, compatibilité avec le tissu environnant, etc. Après différents essais, les chercheurs ont choisi un biomatériau issu de l'œsophage de cochon, animal modèle dans cette étude. Le tissu prélevé est débarrassé de toutes ses cellules pour ne conserver que l'architecture, constituée des fibres de soutien du tissu. Cette matrice est ensuiteensemencée avec des *cellules souches mésenchymateuses*. « Ces cellules présentent de multiples avantages, justifie le chercheur. Faciles à prélever (à partir de la moelle osseuse ou du tissu adipeux), à purifier, à cultiver, ce sont de véritables usines à sécréter des facteurs de croissance qui stimulent la multiplication des cellules avoisinantes, mais aussi des molécules aux propriétés anti-inflammatoires locales, qui favorisent la prise de greffe. »

Vos dons en actions

170 880 €

C'est le financement attribué à Jérôme Larghero et son équipe pour cette recherche.

© Reportage : Nicolas Six



Le biomatériau colonisé par les cellules souches sera ensuite placé dans la cavité abdominale du cochon pendant 15 jours pour assurer sa vascularisation, c'est-à-dire le développement de vaisseaux sanguins, condition indispensable à la survie du greffon. Enfin, celui-ci sera implanté en lieu et place de l'œso-



L'INCUBATION DE LA MATRICE avec les *cellules souches mésenchymateuses*  en bioreacteur rotatif (pendant 72 heures à température ambiante) permet aux cellules de coloniser la matrice et d'obtenir un œsophage reconstitué en 3D.

EXTRACTION DES CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES à partir de la moelle osseuse.

LE PR JÉRÔME LARGHERO dirige le département de Biothérapies cellulaires et tissulaires et est coordonnateur du Centre d'investigation clinique en Biothérapies (CIC-BT) à l'hôpital Saint-Louis, à Paris. Pour ce projet, son équipe, et notamment le Dr Valérie Vanneau (au centre) et Lousineh Arakelian (à gauche), collabore étroitement avec le Pr Pierre Cattan (debout), chirurgien digestif à l'hôpital Saint-Louis.

phage chez le même animal. « *Nous espérons que le greffon sera colonisé par les cellules œsophagiennes voisines, stimulées par les cellules souches mésenchymateuses. Notre but ultime, bien entendu : réaliser un essai clinique chez l'Homme !* » 



 **Œsophage** : partie haute du tube digestif, qui relie la gorge à l'estomac.
Cellules souches : cellules indifférenciées capables de s'autorenouveler et de donner naissance à des cellules spécialisées (peau, muscle, cœur...).
Cellules souches mésenchymateuses : cellules souches adultes présentes en petit nombre dans les tissus de l'organisme (tissu adipeux, moelle osseuse, cartilage, muscle...). Elles donnent notamment naissance aux cellules cartilagineuses, osseuses, graisseuses, musculaires.

GREFFON D'ŒSOPHAGE prêt à être implanté chez le cochon. Ce modèle animal présente l'avantage d'avoir une taille et une morphologie très proches de celles de l'Homme.





© N. Gayon

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.

Ondes électromagnétiques : toujours blanchies par la science

➔ Dans l'imaginaire collectif, les ondes électromagnétiques, et notamment celles émises par les téléphones portables ou le wifi, sont néfastes pour notre organisme. Pourtant, à ce jour, aucune étude scientifique ne corrobore cette idée. Rencontre avec le Pr Catherine Yardin, qui travaille sur ce sujet à l'Institut de recherche XLIM de Limoges.

MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE : L'exposition aux ondes émises par les téléphones mobiles ou le wifi, par exemple, présente-t-elle un risque pour l'organisme ?

Pr Catherine Yardin : Les ondes émises par les téléphones mobiles ou le wifi appartiennent aux *radiofréquences* , et plus précisément, aux *micro-ondes* . À partir d'une certaine *puissance* , les micro-ondes ont un effet thermique, délétère pour les tissus (brûlure). La réglementation de l'exposition aux radiofréquences se fonde sur cet effet thermique. L'unité de grandeur utilisée pour

quantifier l'effet thermique est le débit d'absorption spécifique (DAS), qui correspond à la quantité d'énergie absorbée par kg de tissu. Les limites d'exposition se fondent sur des résultats d'études menées dans le monde entier. Pour une sécurité optimale, elles sont réduites d'un facteur 10 en milieu professionnel et d'un facteur 50 pour la population générale. À l'heure actuelle, à ma connaissance, il n'y a pas d'autre effet que l'effet thermique.

M. C.-D'E. : Il y a donc un consensus ?

Pr C. Y. : Certains laboratoires

de recherche montrent des effets, mais leur méthodologie n'est pas suffisamment rigoureuse. Pour étudier sérieusement les effets des ondes électromagnétiques, il faut une collaboration entre d'une part des physiciens capables de mettre au point un système d'exposition adapté et de calculer justement la puissance, et d'autre part des biologistes pour interpréter les effets des ondes émises par ce système. Or cette double compétence n'existe souvent pas au sein d'un même laboratoire.

La méthodologie est donc un facteur à prendre en considération, et c'est précisément ce que l'on a fait avec les équipes de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) en 2009. Notre rapport indique que, dans les études montrant des effets (impact sur le sommeil, par exemple), la partie dosimétrie (c'est-à-dire le calcul de la puissance d'exposition) n'avait pas été réalisée correctement et que le DAS était sous-estimé. Ce qui signifie que les effets observés étaient peut-être simplement thermiques (chaleur). *A contrario*, dans les études qui ne montraient pas d'effet en dehors de l'effet thermique, la méthodologie était beaucoup plus rigoureuse. Un rapport de 2015 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses, ex-Afsset) confirme cette tendance.

M. C.-D'E. : En 2011, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) de l'OMS avait classé les ondes électromagnétiques dans la catégorie des cancérogènes possibles. Qu'est-ce que cela signifie ?

Pr C. Y. : Il faut déjà comprendre que « possible » est moins fort



BIOGRAPHIE DU PR CATHERINE YARDIN

Professeure agrégée en Histologie- Cytologie et Embryologie

depuis 2004 et chef de service « Histologie, cytologie, cytogénétique, biologie cellulaire » à l'hôpital de la mère et de l'enfant de Limoges, le Pr Catherine Yardin a soutenu une thèse de sciences sur la mort cellulaire en 2000. Depuis 2005, elle collabore au projet « Ondes et santé » du département Ondes et systèmes associés de l'Institut de recherche XLIM (CNRS), à Limoges.

que « probable », et qu'il existe par ailleurs beaucoup de substances classées « cancérogènes possibles » : le café, le vinaigre... C'est une catégorie qui permet de « laisser la porte ouverte » ; c'est là où s'applique le fameux principe de précaution. Ce classement a alerté la population, mais pour nous, chercheurs, il signifie simplement qu'on ne peut pas affirmer qu'il n'y a pas de risque puisque nous n'avons pas encore pu

tout observer. Aucun risque n'est donc affirmé ici.

M. C.-D'E. : Quelles sont les voies actuellement explorées par la recherche ?

Pr C. Y. : Des études en cours explorent les effets ultérieurs d'une exposition à long terme. D'autres observent les effets *in utero*, sur le fœtus. Un rapport de l'Anses, publié fin juin, fait le bilan des effets sur les enfants et adolescents. Il ne dévoile pas de scoop : aucun risque concernant les ondes n'est avéré.

M. C.-D'E. : S'il n'y a pas d'effet des ondes sur l'organisme, quid des personnes souffrant d'électro-hypersensibilité ?

Pr C. Y. : Ce sont des personnes qui s'autodéclarent électro-hypersensibles, mais la corrélation avec l'exposition aux ondes n'est pas établie. En outre, les dizaines d'études sur le sujet sont unanimes : ces personnes ne sont pas

ONDES ÉLECTROMAGNÉTIQUES : DE QUOI PARLE-T-ON ?

« Une onde est une vibration qui se propage dans l'espace, elle transporte de l'énergie. Les ondes électromagnétiques sont le résultat d'un champ électrique et d'un champ magnétique qui varient au cours du temps, explique Philippe Levêque, directeur de recherches au XLIM (CNRS) et responsable du projet Ondes et Santé. Il faut s'imaginer de l'énergie qui se déplace et qu'on ne peut voir dans le cas des ondes qui sont dans le spectre visible, comme la lumière. Les radiofréquences, utilisées pour les télécommunications, sont invisibles. C'est un peu comme si l'on faisait fonctionner un four à micro-ondes vide : il ne se passe rien. En revanche, si l'on y place un aliment – le capteur – on observe un effet thermique, qui témoigne de la présence des ondes électromagnétiques. »

davantage capables de détecter les ondes que d'autres. En tant que professionnels de santé, on rapporterait plutôt cela à un effet nocébo (apparition d'effets indésirables d'origine psychologique) : les personnes se savent exposées et elles ressentent des troubles qu'elles attribuent à l'exposition aux ondes. |

Q Radiofréquences : ondes électromagnétiques dont la longueur d'onde est comprise entre 1 millimètre et 30 kilomètres.

Micro-ondes : type d'onde électromagnétique compris dans les radiofréquences, dont la longueur d'onde varie entre 1 millimètre et 30 centimètres. Les téléphones portables et le wifi émettent des micro-ondes.

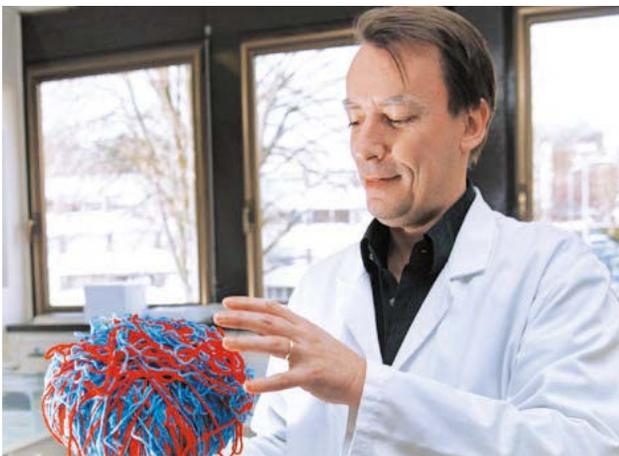
Puissance : exprimée en watt, elle indique la quantité d'énergie portée par les ondes, au cours d'une période.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Un nez électronique pour dépister l'hypertension artérielle pulmonaire

➔ **Dépister une maladie grave en analysant simplement l'air exhalé par une personne ?** C'est l'objectif du Pr Marc Humbert, chef du service de pneumologie de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre (Val-de-Marne) et directeur de l'unité Inserm U999. Son équipe élabore, en collaboration avec une équipe israélienne, un nez électronique capable de repérer la signature olfactive de l'hypertension artérielle pulmonaire, une maladie aussi rare que grave.

Avec le Pr Marc Humbert, chef du service de pneumologie de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, et directeur de l'unité Hypertension artérielle pulmonaire : physiopathologie et innovation thérapeutique.



© Nicolas Six

■ POURQUOI ÉTUDIER L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE ?

L'hypertension artérielle pulmonaire résulte d'un rétrécissement progressif du diamètre des vaisseaux sanguins des poumons, qui entraîne une élévation de la pression sanguine. Le cœur, qui doit envoyer le sang aux poumons pour l'oxygéner, s'épuise alors. À terme, c'est l'insuffisance cardiaque. Si cette hypertension n'est pas traitée, la survie moyenne d'un malade est estimée à moins de 5 ans. Or les symptômes de la maladie sont peu caractéristiques (essoufflement à l'effort, fatigue chronique) et le dépistage difficile : pour mesurer la pression artérielle pulmonaire, il faut insérer un cathéter (un long tube flexible) jusque dans le cœur. Une technique lourde et coûteuse, impossible à pratiquer chez toutes les personnes essoufflées ! D'où l'intérêt du nez électronique qui permettrait un dépistage plus facile et surtout précoce de la maladie.

■ COMMENT FONCTIONNE LE NEZ ÉLECTRONIQUE ?

Il s'agit d'un appareil contenant plusieurs centaines de nanodétecteurs capables de réagir à autant de COV. Il ne suffit pas d'un seul COV pour établir un diagnostic mais d'une combinaison particulière de plusieurs molécules qui constitue la « signature » olfactive de la maladie. Ce nez électronique a été mis au point par une équipe de recherche de l'Institut Technion d'Haïfa (Israël) en collaboration avec le Pr Humbert et ses collègues chercheurs à l'Inserm. En 2013, les

■ POURQUOI TRAVAILLER SUR UN NEZ ÉLECTRONIQUE ?

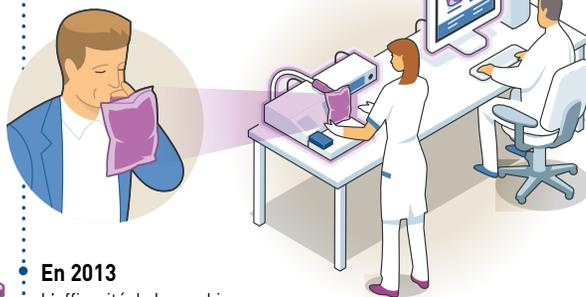
De très nombreuses molécules qui circulent dans le sang reflètent le fonctionnement de notre organisme. Le diagnostic de certaines maladies est ainsi réalisé à partir d'une simple prise de sang. Dans l'air qui sort de nos poumons, c'est un peu la même chose : on trouve des molécules appelées « composés organiques volatiles » (COV) qui peuvent être caractéristiques d'une maladie. Parfois, ces COV composent même des odeurs particulières : par exemple, l'haleine d'un tuberculeux sent la bière alors que celle d'un diabétique rappelle plutôt l'odeur du foin. Mais une maladie n'est pas toujours liée à une odeur spécifique. Alors, pour détecter de façon fiable et reproductible les COV, des équipes de recherche mettent au point des nez électroniques.

LE NEZ ÉLECTRONIQUE

DANS QUELQUES ANNÉES, le nez électronique ressemblera à cet appareil, conçu et construit par l'Institut Technion d'Haïfa (Israël), contenant plusieurs centaines de **nanodétecteurs** capables de réagir à autant de **composés organiques volatiles (COV)**.



• AUJOURD'HUI



• En 2013

L'efficacité de la machine a été démontrée pour détecter l'hypertension artérielle pulmonaire familiale.

• En mars 2016

Une vaste étude clinique prospective a été lancée par l'équipe de Marc Humbert (qui travaille avec l'Institut Technion), plus précisément sur l'hypertension artérielle pulmonaire. L'idée est notamment « d'apprendre » à la machine à identifier précocement les personnes à risques (maladie pas encore déclarée).

• En 2018

Les premiers résultats sont attendus. L'objectif de l'équipe française est d'affiner les réglages du nez électronique pour une meilleure détection / diagnostic.

Et aussi

D'autres nez électroniques sont en cours de développement aux États-Unis et à Taïwan, pour détecter une septicémie à partir d'un échantillon sanguin, par exemple. En Angleterre, des chercheurs travaillent sur une machine capable de diagnostiquer un cancer de la vessie en analysant les COV présents dans l'urine.

chercheurs ont démontré l'efficacité de la machine, capable de distinguer les malades des personnes saines, et même de discriminer les patients avec ou sans mutation du gène *BMPR2* (principale cause d'hypertension pulmonaire familiale), car la signature olfactive de la maladie diffère selon la présence ou non de la mutation.

■ QUELLE EST L'AVANCÉE DU PROJET ?

En mars 2016, une vaste étude clinique prospective a été lancée. Plusieurs centaines de personnes vont être recrutées : des volontaires sains, des patients à différents stades de leur maladie, porteurs ou non de la mutation du gène *BMPR2*. L'objectif est notamment d'apprendre au nez à identifier précocement les sujets à risques (ceux porteurs de la mutation mais dont la maladie ne s'est pas encore déclarée). Chaque personne va souffler dans deux ballons qui seront analysés en Israël. Les premiers résultats sont attendus pour l'année 2018. « Si le nez électronique remplit les objectifs visés, il ne remplacera

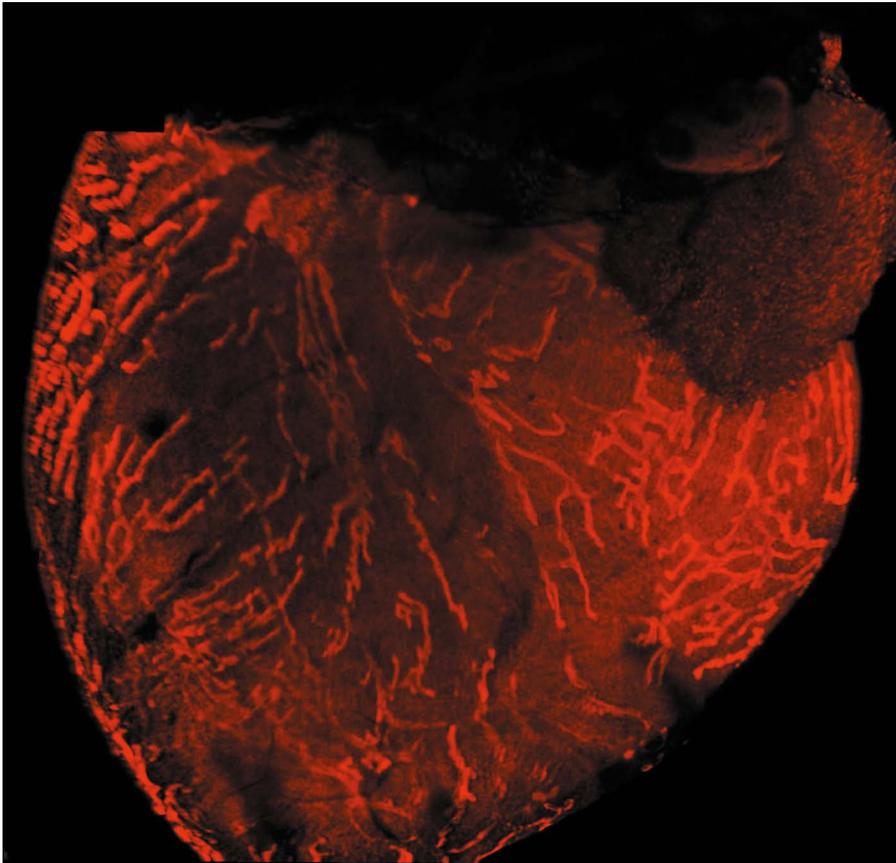
pas complètement le cathéter cardiaque, mais il permettra de rendre cet examen lourd moins fréquent, et servira d'outil de dépistage chez les personnes à risques », résumant les chercheurs.

■ D'AUTRES NEZ ÉLECTRONIQUES SONT-ILS EN COURS DE DÉVELOPPEMENT ?

À l'Institut Technion d'Haïfa, les chercheurs travaillent depuis plusieurs années à la détection dans l'air exhalé de la signature olfactive de différents cancers (poumon, estomac...). Aux États-Unis et à Taïwan, d'autres équipes développent des nez capables de « sentir » une septicémie à partir d'un échantillon sanguin (actuellement, il faut plusieurs jours pour confirmer ce diagnostic car des cultures bactériennes sont nécessaires). À l'université de Liverpool, c'est une machine capable de diagnostiquer un cancer de la vessie en analysant les COV présents dans l'urine que l'on met au point. Pour l'instant, tous ces nez ne sont encore qu'à l'essai. |

MALADIES CARDIAQUES

Reconstruire le système lymphatique



© Inserm/Brakenhielm, Ebba

➔ Vaisseaux lymphatiques du cœur chez le rat.

Traiter l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde en stimulant la formation de nouveaux vaisseaux lymphatiques dans le muscle cardiaque : c'est l'une des voies thérapeutiques étudiées par Ebba Brakenhielm et son équipe de recherche au sein de l'unité 1906 (Inserm/université de Rouen) dirigée par le Pr Vincent Richard. Le système lymphatique, composé de

ganglions et de vaisseaux, participe à la fois à la défense immunitaire de l'organisme et au transport de cellules de la *lymphe* ☐ vers le courant sanguin. De nombreuses cellules immunitaires mais aussi des déchets cellulaires circulent donc dans le cœur via la lympe. Après un infarctus du myocarde ou lors d'une insuffisance cardiaque, le réseau lymphatique comme le



réseau sanguin subissent de fortes modifications de structure qui nuisent à l'efficacité de leur fonction de transport. Les chercheurs rouennais ont découvert que l'altération du fonctionnement du réseau lymphatique conduit à la formation d'un *œdème* ☐ et à l'apparition d'une inflammation cardiaque chronique. Pour y remédier, ils ont testé une nouvelle biothérapie : chez des rats ayant subi un infarctus du myocarde, ils ont injecté directement dans le cœur des microparticules biodégradables contenant une molécule favorisant la croissance des vaisseaux lymphatiques, le VEGF-C. Le traitement accélère effectivement la repousse du système lymphatique, et surtout « *améliore le drainage lymphatique du cœur en trois semaines. Il a comme effet direct une diminution de l'œdème et de l'inflammation menant à une amélioration de la fonction cardiaque* », explique Ebba Brakenhielm. |

Source : *Circulation*, 12 avril 2016.

☐ **Lympe** : liquide blanchâtre transporté par le système lymphatique. Le corps contient environ 2 litres de lympe (contre 5 litres de sang).
 ☐ **Œdème** : gonflement d'un organe dû à l'accumulation de liquide (plasma) à l'extérieur des vaisseaux sanguins.



VIH

Pourquoi certains séropositifs contrôlent « seuls » l'infection

Les « contrôleurs du VIH » représentent moins de 0,5 % des séropositifs. Ces patients interpellent les chercheurs : en l'absence de tout traitement antirétroviral, leur organisme parvient en effet à contenir la multiplication du virus et ils ne développent pas le sida. Pour comprendre ce phénomène, l'équipe de Lisa Chakrabarti (Institut Pasteur/ Inserm U1108) en collaboration avec Olivier Lambotte (Hôpital Bicêtre) s'est intéressée aux lymphocytes T de type CD4+ de ces patients, les cellules immunitaires qui sont précisément détruites ou inactivées par le virus. Ils ont découvert que ces lymphocytes T CD4+ sont capables de



© iStock

réagir à de très faibles doses d'**antigènes** du VIH et de déclencher une réponse immunitaire antivirale

efficace. Cette réponse très sensible est due à des récepteurs présents à la surface des lymphocytes, les TCRs, qui chez les contrôleurs du VIH ont des caractéristiques particulières. Selon les chercheurs, transférer ces TCRs particuliers chez les autres malades du sida, ou stimuler leur production par l'organisme du malade lui-même pourrait contribuer à rétablir des réponses antivirales efficaces. |

Source : *Journal of Clinical Investigation*, 1^{er} juin 2016.

Q Antigène : corps étranger (issu de virus, bactérie...) ou identifié comme étranger par l'organisme, reconnu par des anticorps ou des cellules du système immunitaire.

Des preuves indiscutables que le virus peut donc aussi se transmettre par voie sexuelle. Par ailleurs, en juillet dernier, les autorités sanitaires américaines ont déclaré avoir identifié un cas de transmission sexuelle de femme à homme. |

Source : *NEJM*, 2 juin 2016.

Q Charge virale : nombre de copies d'un virus dans un volume de fluide corporel (sang, salive, sperme...).

MALADIES TROPICALES

Zika se transmet aussi par voie sexuelle

Transmis par les moustiques du genre Aedes, le virus Zika n'entraîne en général que des symptômes sans gravité. Mais lorsqu'il contamine une femme enceinte, des complications neurologiques sévères peuvent apparaître chez l'enfant. Une équipe de chercheurs français (Inserm, AP-HP, université Aix-Marseille) s'est intéressée à un couple infecté : l'homme a contracté le virus

lors d'un séjour au Brésil alors que la femme n'a jamais voyagé dans une zone contaminée. Grâce à des analyses moléculaires, ils ont montré que les deux patients étaient infectés par une forme identique de virus. Ils ont par ailleurs retrouvé une **charge virale** importante dans le sperme de l'homme trois semaines après le début de ses symptômes alors que le virus n'était plus détectable dans son sang et sa salive.

FERTILITÉ

Puberté et fertilité sous le contrôle de petits ARN



Secrétée par notre cerveau, l'hormone GnRH joue un rôle clé dans la maturation sexuelle, la puberté et la fertilité à l'âge adulte.

Des chercheurs français viennent de montrer que sa production dépend en partie des *micro-ARN* . Les études menées chez la souris par l'équipe Inserm de Vincent Prévot (centre Jean-Pierre Aubert, Lille) révèlent en effet que, peu après la naissance, des micro-ARN facilitent la fabrication de l'hormone GnRH. Résultats : cette hormone est synthétisée par le cerveau et elle engendre la maturation sexuelle puis plus tard la puberté et la fertilité.

Mais en l'absence de ces micro-ARN, il n'y a plus de synthèse de cette hormone clé, d'où une stérilité complète des souris adultes. Selon les chercheurs, des phénomènes similaires pourraient survenir chez l'homme. C'est pourquoi ils envisagent l'utilisation de petites molécules fonctionnant de manière analogue à ces micro-ARN pour traiter certains troubles de la puberté et de la fertilité. **|**

Source : *Nature Neuroscience*, 2 mai 2016.

 **Micro-ARN** : petite molécule fabriquée à partir du génome, l'ADN, et qui peut contrôler l'expression de certains gènes.



MALADIE ALCOOLIQUE

Foie, alcool et microbiote : la valse à 3 temps

Tous les buveurs excessifs d'alcool ne développent pas forcément une hépatite (inflammation chronique du foie) ou une cirrhose.

Comment expliquer cela ? Pour répondre à cette question, Gabriel Perlemuter et ses collègues de l'Inserm ont étudié ces pathologies du foie dues à l'alcool, en focalisant leur attention sur le *microbiote intestinal* . Ils ont constaté un déséquilibre du microbiote chez les patients ayant une hépatite alcoolique aiguë, qui n'existe pas chez les patients consommant de

l'alcool mais n'ayant pas de maladie du foie. Ils ont ensuite apporté la preuve expérimentale chez des souris, que ce déséquilibre était bien à l'origine de la survenue d'une hépatite alcoolique. Ils ont également réussi à diminuer les lésions du foie de souris malades en leur transférant le microbiote de patients alcooliques sans lésions hépatiques. Modifier la composition du microbiote serait donc une piste pour protéger les personnes, alcooliques ou non, qui présentent une atteinte grave du foie. **|**



Source : *Gut*, 19 janvier 2016.

 **Microbiote intestinal** : bactéries naturellement présentes dans le tube digestif et qui participent notamment à la digestion et aux défenses immunitaires.

**MALADIES TROPICALES**

Pourquoi le vaccin contre la fièvre jaune est-il si efficace ?



Vos dons en actions
 FONDATION RECHERCHE MÉDICALE
DECOUVERTE
300 000 €
 Financement accordé par la FRM à Ali Amara en 2009.

© iStock

Mis au point dans les années 1930, le vaccin contre la fièvre jaune est efficace et sûr.

Des chercheurs de l'Inserm et de l'Institut Pasteur viennent enfin de comprendre pourquoi. Comme les vaccins contre la rubéole et la rougeole, il est élaboré à partir d'une souche vivante atténuée du virus, la souche 17D. « La souche 17D a été obtenue par cultures successives d'une souche pathogène sur différents tissus de vertébrés. Au cours de ce processus, elle a acquis plusieurs mutations qui lui ont permis de conserver sa capacité à se multiplier, tout en perdant son pouvoir pathogène », explique Ali Amara, chercheur Inserm. On savait depuis longtemps

que la majorité de ces mutations concerne le gène codant la glycoprotéine E, un élément majeur dans la pénétration du virus dans la cellule. Ce que les chercheurs viennent de découvrir, c'est que ces mutations influencent le mode d'entrée du virus : « La souche 17D emprunte une voie totalement distincte de celle qu'utilise habituellement le virus sauvage. Elle se fixe aussi de façon beaucoup plus efficace sur la cellule hôte, et peut donc y libérer plus d'ARN viral. Ce mécanisme aboutit à une stimulation plus intense du système immunitaire et expliquerait donc la grande efficacité du vaccin. » |

Source : *Mbio*, janvier-février 2016.

ARTHROSE

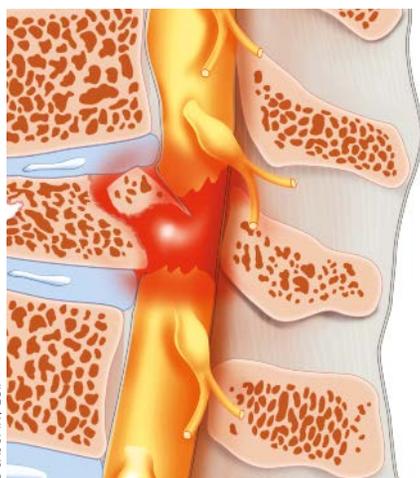
Réparer les articulations avec des implants innovants

L'arthrose détruit peu à peu les articulations, d'abord le cartilage puis l'os lui-même. La pose d'une prothèse est bien souvent la seule solution thérapeutique. Une autre technique de réparation testée actuellement consiste en l'injection dans l'articulation abîmée de cellules de cartilage prélevées au niveau d'une autre articulation du patient. Mais les résultats sont peu satisfaisants. Nadia Benkirane-Jessel et son équipe spécialisée en nanomédecine régénérative (Inserm/université de Strasbourg) ont donc imaginé une nouvelle génération d'implants à deux composants : une première couche d'hydrogel contient des cellules souches qui peuvent se différencier en cellules du cartilage articulaire, et une seconde couche qui renferme des nanoréservoirs contenant des substances qui favorisent la croissance osseuse. Cette méthode, testée avec succès chez l'animal, a l'avantage de régénérer le cartilage mais aussi l'os sous-jacent. Les chercheurs espèrent maintenant lancer un essai de phase 1 chez 30 patients atteints de lésion arthrosique du genou. |

Source : *Trends in Biotechnology*, juin 2016.

TRAUMATISME

Contrôler le tonus musculaire après un trauma de la moelle épinière



© JACOPIN / BSIP

➔ Représentation d'un traumatisme avec écrasement et éclatement d'une vertèbre dorsale qui a sectionné la moelle épinière et provoqué un hématome.

Après un traumatisme de la moelle épinière, il est fréquent que les patients souffrent d'un tonus musculaire exagéré appelé spasticité. Handicapante, la spasticité peut se traduire par une contraction trop forte et répétée des muscles au repos. Les mécanismes moléculaires de ce phénomène viennent d'être élucidés par une équipe de l'Institut de neurosciences de la Timone (INT, Marseille).

D'après les travaux de Frédéric Brocard et ses collègues, cette spasticité est due à une hyperexcitation des neurones moteurs. En cause, un dysfonctionnement de leurs canaux sodiques **Q**. Les chercheurs ont

ainsi montré qu'après une lésion de la moelle épinière, l'activité de l'enzyme calpaïne est augmentée. Or cette calpaïne entraîne l'ouverture permanente des canaux sodiques, d'où l'hyperexcitation des neurones. Un traitement, le riluzole, permet d'inhiber ce phénomène. Un essai clinique de phase 2 devrait être bientôt lancé pour tester l'efficacité du riluzole contre la spasticité chez les personnes atteintes de lésion de la moelle épinière. **I**

Source : *Nature Medicine*, 14 mars 2016.

Q **Canaux sodiques** : canaux qui traversent la membrane des neurones et laissent entrer ou sortir des ions de type sodium, permettant ainsi la conduction du message nerveux.



IMMUNITÉ

Pour être en forme, le système immunitaire a besoin de sommeil !

Les personnes âgées qui déclarent mal dormir consomment parallèlement plus de médicaments antiparasitaires et antifongiques que les autres. C'est ce que révèle une vaste étude épidémiologique conduite par plusieurs équipes de recherche Inserm et CNRS.

D'autres études avaient déjà laissé entendre que le manque de sommeil augmente le risque d'avoir un rhume. Cette étude vient donc conforter l'hypothèse selon laquelle le sommeil aiderait le système immunitaire à fonctionner et à se reconstituer. **I**

Source : *Scientific Reports*, avril 2016.





PSYCHIATRIE

Psychose et épigénétique



© iStock

Une équipe de recherche dirigée par Marie-Odile Krebs (université Paris Descartes/Inserm/CH Sainte-Anne) s'est intéressée aux **modifications**

épigénétiques du génome de jeunes adultes ou d'adolescents présentant des risques de psychose. L'étude révèle qu'avant

le déclenchement d'un épisode psychotique, certaines modifications épigénétiques peuvent être identifiées, notamment sur les gènes impliqués dans la protection contre le stress oxydatif (oxydation des constituants de l'organisme) et la réponse inflammatoire. Ces résultats, s'ils sont confirmés, laissent espérer la mise au point d'un test de détection précoce et de suivi de la maladie psychotique chez les sujets à risque, car les modifications épigénétiques peuvent être repérées dans un simple échantillon sanguin. |

Source : *Molecular Psychiatry*, 26 avril 2016.

Q Modifications épigénétiques : modifications de l'ADN qui altèrent l'activité des gènes sans changer leur séquence (la composition chimique même de l'ADN).

MALADIES TROPICALES

Le paludisme détourne les outils de son hôte



© iStock

Pour assurer son développement, le parasite responsable du paludisme détourne à son profit certaines molécules des cellules

qu'il infecte. C'est ce que révèlent les récents travaux d'une équipe du CNRS de Strasbourg, en collaboration avec l'Institut Pasteur de Paris. Ces molécules, ce sont des ARNt, indispensables pour fabriquer des protéines à partir de l'ADN. Pour capturer ces ARNt afin de produire les protéines nécessaires à son développement, le parasite utilise un récepteur présent à sa surface, appelé tRip. Les chercheurs

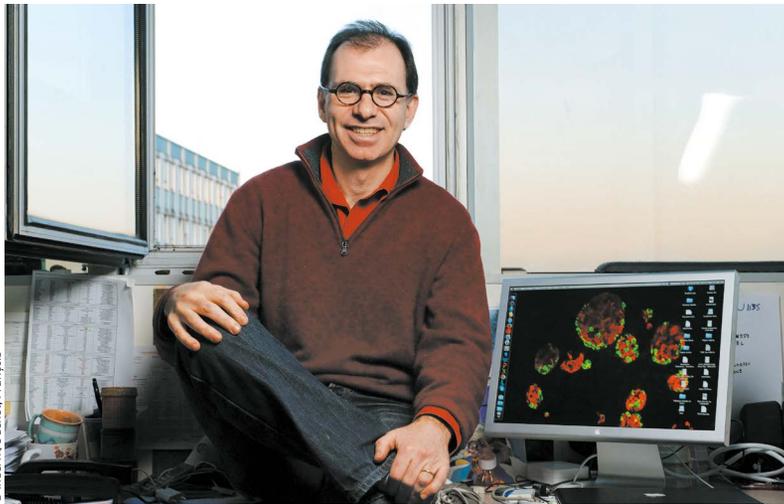
imaginent déjà détourner ce récepteur tRip pour faire entrer spécifiquement des molécules thérapeutiques dans le parasite. |

Source : *PNAS*, 11 avril 2016.



MALADIES AUTO-IMMUNES

Sur la piste d'une thérapie cellulaire



© Inserm/Guénét, François

➔ Benoît Salomon, responsable de l'équipe « Treg biologie et thérapie » à l'unité 1135 du Centre d'immunologie et de maladies infectieuses (Cimi), Paris.

Les maladies auto-immunes sont nombreuses et variées : sclérose en plaques, diabète de type 1, lupus... Elles ont en commun un dysfonctionnement des lymphocytes T qui attaquent les propres cellules de l'organisme au lieu de les tolérer. Pour tenter d'enrayer ce phénomène, des chercheurs français développent actuellement une thérapie cellulaire : « L'idée est d'utiliser les lymphocytes T régulateurs (Treg) du patient, une population particulière de lymphocytes T qui régulent l'amplitude des réponses immunitaires et inflammatoires », explique Benoît Salomon, chercheur Inserm (Centre d'immunologie et des maladies infectieuses). Les chercheurs ont validé leur approche sur

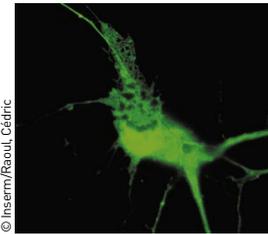
un modèle animal d'une maladie de l'œil, l'uvéite auto-immune. « Les Treg, prélevés chez l'animal puis activés ex vivo pour enclencher leur programme immuno-régulateur, ont été injectés dans la cavité oculaire de l'animal. » Un essai clinique de phase 1/2 a d'ores et déjà été lancé chez l'homme. « L'objectif est de vérifier l'innocuité des Treg. Si un effet bénéfique est observé, on pourrait envisager de tester cette nouvelle approche thérapeutique dans d'autres maladies auto-immunes », conclut le chercheur. |

Source : *J Immunol*, 29 janvier 2016.

Q Lymphocytes T : cellules responsables de la réponse immunitaire qui vise à tuer les cellules cancéreuses ou les cellules infectées par un virus, par exemple.

MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Comprendre les formes rares de SLA



© Inserm/Raoul, Cécile

➔ Motoneurone en cours de dégénérescence, sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Les formes les plus sévères de la maladie de Charcot ou *sclérose latérale amyotrophique* s'accompagnent d'une mutation du gène FUS, qui produit une protéine de régulation des fonctions de l'ADN. Pour comprendre les conséquences de cette mutation, l'équipe de Luc Dupuis (Inserm/université de Strasbourg) a travaillé avec des chercheurs allemands sur différents modèles de souris. La protéine FUS est normalement présente dans le noyau des cellules, là où se trouve l'ADN. Mais chez les malades avec un gène muté, la protéine est délocalisée en dehors du noyau. Jusqu'ici on ne savait pas si la toxicité pour les neurones moteurs était due à l'absence de protéine FUS dans le noyau, ou à sa présence en dehors. Les chercheurs ont découvert que c'est précisément l'accumulation de FUS en dehors du noyau qui entraîne la mort de neurones moteurs dans ces formes rares de la maladie. |

Source : *EMBO*, 7 mars 2016.

Q Sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot) : maladie neurodégénérative caractérisée par la mort progressive des neurones innervant les muscles (motoneurones), ce qui conduit à terme à une paralysie complète. Elle débute en général vers 60 ans. Mais dans 1 % des cas, où elle est liée à une mutation génétique, elle débute vers 20 ans et progresse très rapidement, entraînant la mort en quelques mois.

➔ 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.

ANOREXIE

« Ma petite fille est anorexique. Est-ce la peur de grossir qui la rend malade ? »

Mme X., par courriel.

La peur de grossir est l'un des trois symptômes clés pour établir un diagnostic d'anorexie mentale. Mais une récente étude du Pr Philip Gorwood et de son équipe de la Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Paris) semble remettre en cause cette idée. Les chercheurs sont partis du postulat que cette peur de grossir ne serait en réalité que le reflet d'une addiction au plaisir de maigrir. Pour vérifier leur hypothèse, ils ont montré des images

de personnes de différentes corpulences à 70 patientes ainsi qu'à des sujets sains. Et ils ont mesuré le taux de sudation de leur peau, reflet de l'émotion instantanée. Résultats : face à des images de personnes en surpoids ou de poids normal, les patientes anorexiques réagissent à peu près comme les sujets sains, mais lorsqu'on leur montre des images corporelles de maigreur, elles réagissent plus fortement et surtout positivement, alors que

les témoins n'ont pas de réaction particulière. Cette découverte pourrait amener à orienter différemment les futures recherches sur l'anorexie mentale : il s'agirait notamment de s'intéresser aux circuits de récompense qui existent dans le cerveau plutôt que ceux impliqués dans l'évitement et la phobie. |

*Avec le Pr Philip Gorwood,
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale
(Hôpital Sainte-Anne, Paris)*



L'anorexie mentale est un trouble du comportement alimentaire très souvent associé à une souffrance psychologique. Il touche essentiellement les jeunes filles. Son diagnostic repose actuellement sur trois critères cliniques précis : (1) comportements de restriction alimentaire conduisant à une perte de poids, (2) perception altérée de son poids et de son corps, (3) peur de prendre du poids malgré le poids trop faible. D'autres symptômes peuvent être associés comme des obsessions alimentaires, une hyperactivité physique, un surinvestissement intellectuel... Cette maladie se révèle le plus souvent à la puberté. Après 5 ans d'évolution, un tiers des malades sont guéris, mais il s'agit aussi d'une des pathologies psychiatriques les plus sévères, notamment avec le plus fort taux de risque suicidaire.



© iStock

INFECTIOLOGIE

« J'ai entendu parler de la bactérie kansasii. Est-elle responsable de la tuberculose et de la lèpre ? »

Mme F., par courrier (34)

Non, la bactérie *Mycobacterium kansasii* n'est pas responsable de ces deux maladies mais elle appartient à la même famille que les pathogènes (mycobactéries) qui provoquent la lèpre et la tuberculose. La lèpre, causée par *Mycobacterium leprae* (bacille de Hansen), se manifeste essentiellement par des lésions de la peau et des nerfs périphériques.

La tuberculose, qui touche surtout les poumons mais peut aussi affecter les ganglions, l'appareil urinaire ou les os, est provoquée par *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch). Quant à *Mycobacterium kansasii*, beaucoup moins fréquente que les deux précédentes, elle est principalement responsable d'infections pulmonaires qui ressemblent

à la tuberculose. En général, elle se développe lorsque le poumon est déjà fragilisé par une maladie sous-jacente, ou chez un patient immunodéprimé (baisse généralisée des défenses immunitaires). Le traitement des infections à *Mycobacterium kansasii* nécessite l'utilisation des mêmes antibiotiques que ceux utilisés dans le traitement de la tuberculose. |

Avec le **D^r Christian Martin**, (CHU de Limoges), coordinateur du groupe MycoMed, qui rassemble des microbiologistes de CHU travaillant sur les mycobactéries.

GÉNÉTIQUE

« J'ai lu dans la presse que modifier un ADN devenait presque aussi simple qu'un copier-coller. »

M. L., par courriel

Depuis 2013, un nouvel outil de génie génétique fait en effet beaucoup parler de lui : il s'agit de la technique CRISPR/Cas9. Derrière ce nom un peu barbare, une sorte de correcteur moléculaire qui permet de supprimer précisément et rapidement un gène dans une cellule, par exemple le gène responsable d'une maladie, ou au contraire d'insérer, à un endroit précis du génome, une information manquante. À l'origine de la découverte de CRISPR/Cas9, de nombreux laboratoires dans le monde, mais deux femmes ont véritablement formalisé son intérêt pour la recherche scientifique : la Française Emmanuelle Charpentier, qui travaille désormais à l'institut Max-Planck

à Berlin (Allemagne), et l'Américaine Jennifer Doudna de l'université de Berkeley, en Californie. « *Je suis enthousiasmée par le potentiel de nos travaux, qui peuvent vraiment changer la vie des gens. Cette découverte prouve l'importance des travaux de recherche de fond et comment ils peuvent être appliqués dans des domaines comme la bio-ingénierie ou la biomédecine* », a déclaré Emmanuelle Charpentier lorsqu'elle a reçu cette année le prix L'Oréal-Unesco pour les Femmes et la Science. La technique CRISPR/Cas9 a d'ores et déjà été utilisée de façon expérimentale par plusieurs centaines de laboratoires dans le monde pour modifier des cellules végétales et animales, mais aussi des

souris, des porcs, des singes, et même des embryons humains, et ce non sans quelques dégâts collatéraux comme l'apparition de mutations génétiques non désirées... Si bien que plusieurs chercheurs de renom ont appelé l'année dernière à un moratoire quant à l'utilisation de CRISPR/Cas9 à des fins de recherche sur des embryons humains. |

Avec la collaboration de **Christine Pourcel**, institut de Biologie intégrative de la cellule, (CEA, CNRS, université Paris-Sud) et **Alexandra Henrion-Caude**, unité Inserm UMR1163, Institut IMAGINE, Hôpital Necker-Enfants malades

MALADIES AUTO-IMMUNES

« J'ai lu que les femmes étaient plus touchées que les hommes. Est-ce vrai ? »

Mme W., par courrier (67)

Effectivement, toutes pathologies confondues, les personnes atteintes d'une maladie auto-immune¹ sont des femmes dans 75 % des cas. Si l'on suspecte depuis longtemps les hormones d'être impliquées dans cette différence, les mécanismes précisément en jeu viennent d'être élucidés par une équipe du Centre de recherche en myologie (hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris). Les chercheurs se sont intéressés au thymus, l'organe dans lequel les cellules immunitaires de type lymphocyte T "apprennent" à reconnaître les constituants de l'organisme pour ne pas les attaquer par la suite. On savait déjà que la protéine AIRE jouait un rôle clé dans l'éducation des lymphocytes T, et donc dans la susceptibilité aux

maladies auto-immunes. L'équipe française a découvert que les hormones féminines de type œstrogènes diminuent la production de cette protéine AIRE dans le thymus, entraînant de ce fait une moins bonne reconnaissance des cellules (ou constituants) de l'organisme. L'ensemble de leurs travaux suggère donc que les femmes deviennent plus susceptibles aux maladies auto-immunes à partir de la puberté, un taux élevé d'œstrogènes inhibant alors la production d'AIRE dans le thymus. |

Avec **Sonia Berrih-Aknin**, institut de Myologie (Inserm, université Pierre et Marie Curie, CNRS)

Les maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques ou la polyarthrite rhumatoïde sont causées par un dysfonctionnement du système immunitaire qui se met à attaquer les propres cellules de l'organisme (le soi). Elles évoluent de façon chronique tout au long de la vie, alternant des phases de poussées, où les symptômes s'aggravent, avec des phases de rémission. Certaines ne concernent qu'un seul organe, comme le pancréas dans le cas du diabète de type 1, et d'autres sont systémiques car elles peuvent s'attaquer à toutes les cellules de l'organisme, comme le lupus érythémateux systémique. On ne sait pour l'instant guérir aucune maladie auto-immune mais il existe de nombreux traitements pour contrôler les poussées et les divers symptômes.



➔ Parmi les maladies auto-immunes, on trouve par exemple la polyarthrite rhumatoïde.



© iStock



La recherche innove contre les cancers du cerveau

➔ **Les cancers du cerveau forment un groupe très vaste et très diversifié** de tumeurs; d'autant qu'ils ne touchent pas uniquement le cerveau mais plus largement l'encéphale (cerveau, tronc cérébral, cervelet) et la moelle épinière. De formidables progrès ont été accomplis en recherche ces dix dernières années. Les gliomes, qui constituent la moitié de ces tumeurs, sont désormais mieux compris et sont classés selon leurs caractéristiques moléculaires. Un protocole de prise en charge a été établi pour les plus dangereux d'entre eux, les glioblastomes. Et des innovations thérapeutiques ciblées sont à l'essai.





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

MARDI 18 OCTOBRE À 14H



Bien qu'il soit très protégé des agressions extérieures et renferme des tissus qui ne se renouvellent quasiment pas, le cerveau n'en est pas moins un organe exposé aux cancers (voir « 3 questions au parrain », ci-contre). Environ 5 000 nouveaux cas de tumeurs du « cerveau » (cerveau, tronc cérébral, cervelet, moelle épinière – voir infographie), d'une grande variété, sont diagnostiqués chaque année en France. La moitié d'entre eux se nomment gliomes car il s'agit de tumeurs de la glie, cet ensemble de cellules qui nourrissent et soutiennent les neurones. Selon la nature des cellules à partir desquelles elles se forment, leur localisation, leur taille et leur vitesse de développement, ces tumeurs n'entraînent pas les mêmes signes cliniques, et présentent surtout des pronostics différents. En général, les premiers symptômes n'apparaissent

Q Méninges : membranes qui enveloppent le système nerveux central [encéphale (cerveau, tronc cérébral et cervelet) et moelle épinière]. De l'extérieur vers l'intérieur, elles se nomment : dure-mère, arachnoïde et pie-mère.

Barrière hémato-encéphalique : constituée essentiellement par les cellules des vaisseaux sanguins du cerveau, elle empêche le passage de certaines molécules, cellules et agents pathogènes jusqu'aux neurones.

Glie : tissu constitué par les cellules gliales qui nourrit et protège les cellules nerveuses (neurones). Les cellules gliales représentent plus de 50 % des cellules du cerveau.



© Inserm/Francois Guenet

3 QUESTIONS AU PARRAIN DU DOSSIER

Dr Hervé Chneiweiss,
directeur de l'UMR Neurosciences de l'Institut de biologie Paris-Seine (CNRS, Inserm, université Pierre et Marie Curie)

Pour un cancérologue, quelles sont les particularités du cerveau ?

H. C. : C'est un organe extrêmement protégé par la boîte crânienne, les *méninges*  et la *barrière hémato-encéphalique* . Cette dernière agit comme un filtre entre le sang et les cellules nerveuses en empêchant notamment le passage de toxines ou d'agents pathogènes. De fait, le cerveau est protégé des agressions dont on sait qu'elles peuvent provoquer des cancers (virus, UV, produits chimiques...). Par ailleurs, les cellules nerveuses ne se multiplient quasiment pas. Or les tissus qui se renouvellent beaucoup comme les muqueuses de l'intestin ou de l'utérus sont les plus menacés de cancer.

Comment explique-t-on alors que des tumeurs s'y développent ?

H. C. : Tout se passe comme si une cellule remontait le temps puis prenait la mauvaise direction : une cellule spécialisée, le plus souvent de la *glie* , se différencie pour revenir à un état

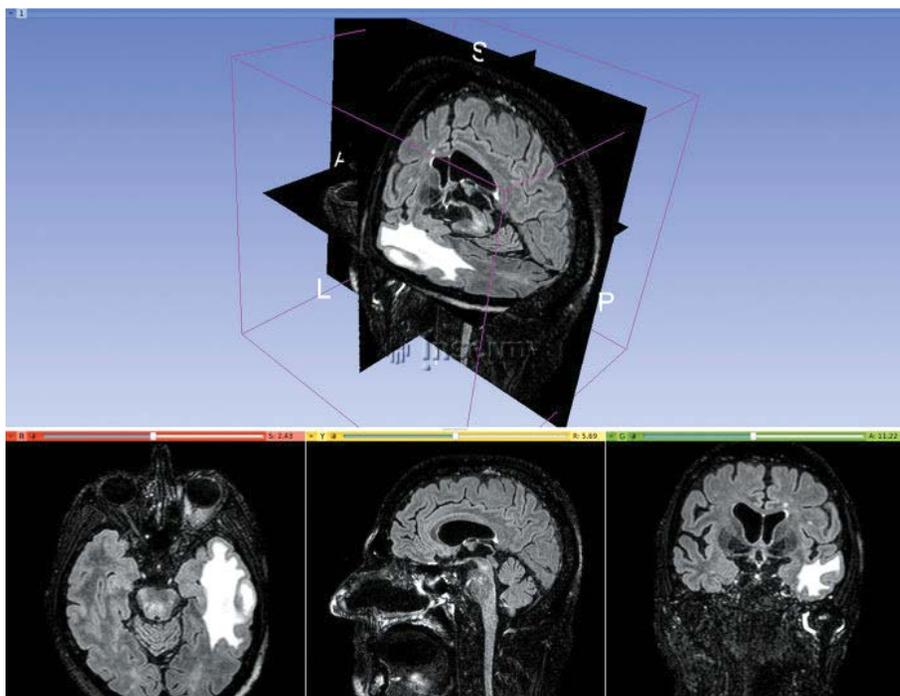
proche de celui d'une cellule souche. Cela lui permet de récupérer des capacités importantes de multiplication et de différenciation. De plus son génome est instable et accumule des mutations. Certaines des cellules tumorales acquièrent des propriétés d'autonomie et sont capables à elles seules de donner ensuite naissance à une tumeur.

La tumeur se comporte comme un organe à part entière...

H. C. : On a longtemps considéré, à tort, qu'un cancer n'était qu'un amas de cellules se multipliant de façon anarchique. En réalité, oui, un gliome est un tissu complexe qui contient des cellules de différents types : des cellules souches tumorales, des cellules cancéreuses différenciées, des cellules de l'organe-hôte détournées par la tumeur pour former de nouveaux vaisseaux sanguins etc. Pour traiter le mieux possible cette tumeur, il est indispensable de comprendre cette hétérogénéité, et aussi l'environnement dans lequel elle se développe.

que lorsque la taille de la tumeur a atteint plusieurs centimètres. Ils sont assez peu spécifiques, ce qui explique que ces cancers sont souvent découverts par hasard et à un stade avancé. Les maux de tête inhabituels sont la

manifestation la plus fréquente, ainsi que les crises d'épilepsie. Selon la zone où se développe la tumeur, des troubles de la parole, des pertes d'équilibre, une paralysie partielle et des troubles cognitifs peuvent aussi survenir. ...



➔ **Imagerie par résonance magnétique (IRM) en 3D visualisant un gliome.** Équipe MediCIS Modélisation des Connaissances et Procédures Chirurgicales et Interventionnelles pour l'Aide à la Décision. Unité Mixte de recherche Inserm UMR 1099, Faculté de médecine campus de Villejean Rennes.

L'IMAGERIE MÉDICALE POUR DIAGNOSTIQUER

« L'IRM **Q** permet de visualiser le volume de la tumeur, sa localisation mais aussi ses contours, explique le Pr Marc Sanson, neuroradiologue à la Pitié-Salpêtrière (Paris). L'examen permet de répondre à plusieurs questions. La tumeur est-elle bien délimitée ou au contraire infiltre-t-elle les tissus voisins ? La tumeur est-elle

Q 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.

Nécrose : mort prématurée des cellules.

Grade : permet de définir le niveau d'agressivité d'une tumeur cancéreuse selon plusieurs critères (architecture des cellules, forme de leur noyau, activité de division cellulaire...). Le grade I est le moins agressif, le grade IV est le plus agressif.

EN 2012, 5 000 NOUVEAUX CAS

de tumeurs du « cerveau », ou plus exactement du système nerveux central (encéphale -cerveau, tronc cérébral, cervelet - et moelle épinière).

Source : INCa, association GFME

vascularisée, présente-t-elle une zone de nécrose **Q** [signes que le stade du cancer est avancé, NDLR] ? Tous ces éléments permettent de mieux caractériser la tumeur. »

Les chercheurs travaillent actuellement sur une technique d'imagerie plus précise, la spectroscopie par résonance magnétique. Son principal atout : « Elle permet de détecter l'accumulation d'une molécule caractéristique des cellules cancéreuses, souligne Marc Sanson. C'est important car désormais la classification des tumeurs et leur prise en charge reposent sur des critères moléculaires. »

La moitié des tumeurs cérébrales diagnostiquées sont des gliomes, qui se développent à partir des cellules gliales (cellules qui soutiennent et nourrissent les neurones). Jusqu'à

Les gliomes représentent environ **50 %** de l'ensemble des tumeurs du cerveau chez l'adulte.

Source : INCa, association GFME

« La classification des gliomes a été revue en 2016 »

présent, les gliomes étaient classés selon leur agressivité, c'est-à-dire selon la capacité des cellules cancéreuses à proliférer et infiltrer les tissus voisins, mais aussi selon la présence de nouveaux vaisseaux sanguins et de signes de nécrose. Les tumeurs dépourvues de signes d'agressivité étaient dites de bas *grade* **Q** et étaient associées à un très bon pronostic pour les patients, en particulier les grades I. Le grade IV (tumeur de haut grade) correspondait aux tumeurs les plus agressives, pour lesquelles l'espoir de guérison était plus réservé.

UNE NOUVELLE CLASSIFICATION DES GLIOMES

Cette classification a été revue en 2016 : « De récentes recherches ont permis de découvrir des différences génétiques entre les tumeurs. On ne se contente plus de regarder les cellules au microscope, on réalise aussi des tests moléculaires », explique le Pr Dominique Figarella-Branger, neuropathologiste au CHU de la Timone (Marseille), qui a contribué à cette nouvelle classification internationale. En effet, de nombreuses anomalies sont présentes dans les cellules cancéreuses et on distingue désormais les gliomes selon deux caractéristiques génétiques particulièrement fréquentes.

• D'un côté de la classification, on trouve des gliomes qui présentent deux particularités génétiques : « À la fois une mutation sur le gène *IDH* et une perte d'une partie du génome [sur les chromosomes 1 et 19], ...

LES CANCERS DU CERVEAU

La glie :

La glie est présente dans tout le système nerveux

ensemble des cellules qui nourrissent et soutiennent les neurones.

➔ Gliomes :

Tumeurs du cerveau les plus fréquentes

(55 % des tumeurs cérébrales), bénignes ou malignes; le pronostic est extrêmement variable, selon la localisation, la taille et le degré d'extension.

➔ **Glioblastomes** : souvent situés dans les hémisphères cérébraux de l'adulte (en profondeur ou dans le cortex), mais aussi du cervelet chez l'enfant ; pronostics variables.

➔ **Oligodendrogliomes** : tumeurs d'évolution lente, sensibles à la chimiothérapie, et donc de très bon pronostic (survie de 15 ans après le diagnostic).

➔ **Épendymomes** : se développent à l'intérieur du canal au centre de la moelle épinière.

55%

Les méninges :

membranes qui enveloppent le système nerveux central (encéphale et moelle épinière).

➔ Méningiome :

2^e tumeur du cerveau en fréquence (23 % des tumeurs cérébrales); traité par chirurgie, avec un bon pronostic si l'on parvient à enlever complètement la tumeur.

23%

Le cervelet :

zone à l'arrière du cerveau en forme de chou-fleur, coordonnant nos mouvements.

➔ **Médulloblastome** : tumeur bénigne ou maligne, à pronostic très variable selon le type.

L'hypophyse :

petite glande de la taille et de la forme d'un pois, impliquée dans la production d'hormones.

➔ **Adénome hypophysaire** : tumeur bénigne si elle est diagnostiquée tôt (trouble hormonal détectable, par ex.) ou si elle peut être enlevée par chirurgie (petite taille).



Des tumeurs très différentes chez l'enfant

Les tumeurs du cerveau sont les cancers solides les plus fréquents chez l'enfant. En réalité, il s'agit de plusieurs maladies, très différentes :

- les médulloblastomes sont les plus fréquents (un nouveau cas par an pour 20 000 enfants). Ils se développent dans le cervelet et métastasent facilement dans le reste du système nerveux central. Le taux de guérison atteint 70 % des cas. Pour les formes les plus agressives, le taux de survie à 5 ans n'est que de 30 % ;
- les astrocytomes représentent environ un tiers des cas. Chez l'enfant,

il s'agit le plus souvent d'astrocytome pilocytique, c'est-à-dire une tumeur de bas grade qui évolue très lentement et siège le plus souvent dans le cervelet, où le pronostic est alors excellent, ou au niveau des nerfs optiques, où le risque de récurrence est plus important.

- De nombreux autres types de tumeurs peuvent concerner les enfants, comme autant de maladies rares : les épendymomes, les gliomes de haut grade, les gangliogliomes, les tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques...



«L'immunothérapie suscite beaucoup d'espoir»

...
précise le Dr Caroline Dehais, neuro-oncologue et spécialiste de ces tumeurs à la Pitié-Salpêtrière (Paris).

Ces tumeurs appelées oligodendrogliomes évoluent lentement et sont en plus très sensibles à la chimiothérapie. » Elles sont donc associées à un très bon pronostic : les personnes atteintes peuvent espérer vivre plus de 15 ans après le diagnostic.

- Puis on trouve des gliomes qui présentent seulement la mutation du gène IDH et qui sont associés à une espérance de vie de sept à huit ans.

- Enfin, il y a « les tumeurs qui ne présentent aucune des deux caractéristiques génétiques, les "ni-ni" (des glioblastomes le plus souvent) et qui se révèlent très agressives. L'espérance de vie ne dépasse pas 2 à 3 ans », explique Dominique Figarella-Branger.

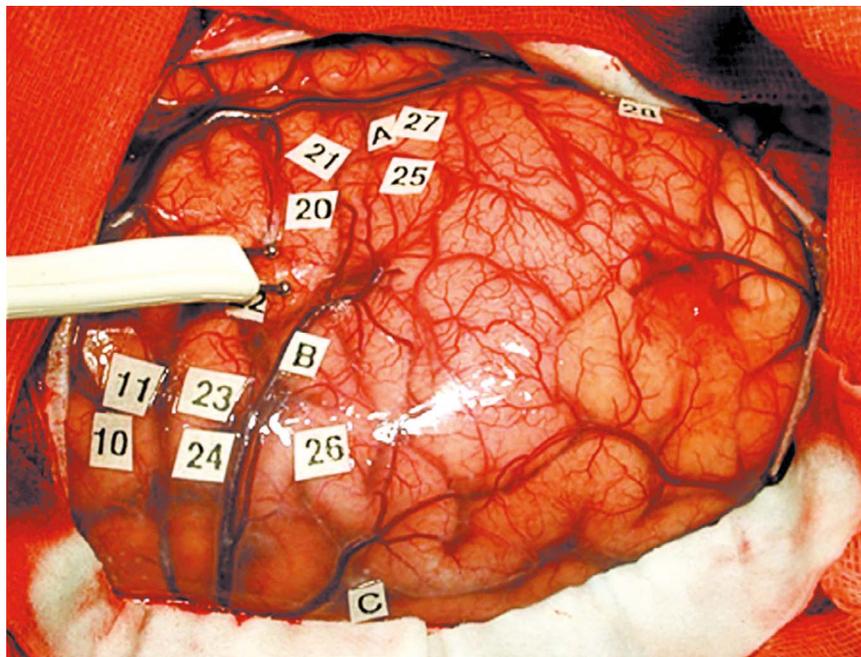
Bien entendu, dans la pratique clinique, les médecins continuent toujours d'observer l'agressivité des tumeurs (prolifération, infiltration, nouveaux

vaisseaux sanguins et nécrose) pour préciser leur diagnostic.

LES LIMITES DE LA CHIRURGIE

Dès que la localisation de la tumeur

le permet, la chirurgie est envisagée. Pour exécuter le geste le plus juste, les chirurgiens utilisent le microscope opératoire, l'échographie et surtout la neuronavigation (voir encadré).



➔ Durant l'opération, le but est de retirer le maximum de tissu atteint sans altérer des fonctions essentielles telles que le langage, la mémoire... Pour repérer les aires cruciales, le neurochirurgien pratique des stimulations électriques sur différentes zones du cerveau. Vue du cerveau pendant l'opération. La tumeur est délimitée par les lettres. Les numéros indiquent les emplacements des régions cruciales.

© Inserm/Hugues Dufau

La neuronavigation : le GPS du chirurgien

Apparue ces dernières années dans les blocs opératoires, la neuronavigation est une chirurgie assistée par ordinateur. La veille de l'intervention, des images IRM sont réalisées afin de dresser une cartographie 3D du cerveau du patient et de sa tumeur. Le chirurgien

définit alors le trajet qu'il va effectuer pour l'atteindre et l'ôter en minimisant les séquelles. Le jour J, le chirurgien a un écran de contrôle (ou un écran en surimpression dans son microscope opératoire) sur lequel il visualise cette cartographie ainsi que les outils avec lesquels il opère

et les gestes effectués, de la même manière qu'un conducteur voit sa voiture et son trajet en temps réel sur l'écran d'un GPS. Cette technologie permet d'opérer avec une précision de 2 à 3 mm, ce qui en fait l'outil chirurgical le plus précis actuellement.



Mais « *les gliomes sont des tumeurs infiltrantes, mal délimitées, et nous ne pouvons pas nous permettre de prendre des marges de sécurité en enlevant du tissu cérébral sain, comme le font les chirurgiens dans d'autres organes* », résume le Pr Alexandre Carpentier, neurochirurgien à la Pitié-Salpêtrière (Paris). Certains tentent de pousser l'opération au-delà des limites visibles de la tumeur, en intervenant sur le patient lorsqu'il est éveillé, pour limiter les séquelles neurologiques. D'autres utilisent des fibres laser qui « brûlent » la tumeur sur place plutôt que de l'ôter : cette technique, développée en 2008 par le Pr Alexandre Carpentier, est réalisée « sous contrôle IRM », en temps réel. Mais quelle que soit la technique chirurgicale, d'un gliome infiltrant, il reste toujours des cellules cancéreuses après l'opération. Le risque de récurrence est donc important.

VERS UN TRAITEMENT DE RÉFÉRENCE POUR LES GLIOBLASTOMES

Il y a 10 ans, un protocole de traitement post-chirurgical a été établi pour les gliomes les plus agressifs, les glioblastomes, afin de réduire le risque de récurrence. Une chimiothérapie par comprimés est associée à des séances de radiothérapie. « *L'IRM définit précisément les zones où les rayons seront délivrés. La radiothérapie avec modulation d'intensité permet de traiter la zone où siègeait la tumeur tout en épargnant au mieux les tissus sains pour améliorer la tolérance* », décrit le Pr Elizabeth Moyal, radiothérapeute et chercheur à l'Institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole. Mais certaines tumeurs résistent aux traitements par rayons. Des

TÉMOIGNAGE



©DR

D^r Marie-Pierre Junier, chercheur en neurosciences, Institut de biologie Paris-Seine (CNRS, Inserm, université Pierre et Marie Curie)

La recherche fondamentale contre les gliomes

« Nous travaillons sur des cellules cancéreuses issues de glioblastomes et de gliomes de haut grade de l'enfant, qui sont des tumeurs cérébrales particulièrement agressives. Nous nous intéressons à certaines d'entre elles, les cellules souches cancéreuses, qui ont des propriétés de cellules souches : elles sont en effet capables

de s'autorenouveler et de donner naissance à différents types de cellules, contribuant ainsi à la croissance de la masse tumorale. On parle du « pouvoir tumorigène » des cellules souches cancéreuses. Nous cherchons précisément à en comprendre les mécanismes afin de pouvoir bloquer ce pouvoir tumorigène. Nous avons par exemple trouvé des petites molécules de type ARN qui permettent de le contrôler : nous les testons sur des cultures de cellules et sur des modèles expérimentaux. Par ailleurs, les gliomes constituant un vaste sujet de recherche, nous étudions aussi les différents types de cellules cancéreuses, c'est-à-dire l'hétérogénéité au sein de la tumeur elle-même. Pourquoi certaines cellules de la même tumeur prolifèrent-elles plus que d'autres ? Pourquoi sont-elles plus sensibles à la chimiothérapie ? Ou à la radiothérapie ?... »

recherches sont donc actuellement menées pour améliorer cette approche en utilisant la spectroscopie par résonance magnétique : « *Cette technique permet de déterminer des zones où sont encore présentes des cellules cancéreuses plus résistantes à la radiothérapie, zones à partir desquelles la tumeur peut récidiver*, précise le Pr Moyal. *Nous souhaitons irradier ces cellules cancéreuses encore plus fort, en guidant notre radiothérapie par l'imagerie.* » D'autres essais évaluent des traitements qui rendent les cellules plus sensibles à la radiothérapie, mais ils ont été jusqu'ici décevants. « *Mieux comprendre comment certaines cellules résistent aux rayons nous per-*

mettrait de développer des molécules plus efficaces. »

INNOVER SUR TOUS LES FRONTS

Depuis la découverte de la mutation du gène IDH chez tous les oligodendrogliomes et chez certains autres gliomes, et plus largement celle de l'implication de cette mutation dans les processus cancérogènes, des médicaments ont été mis au point pour bloquer la protéine déficiente. Des essais cliniques de phase I sont en cours. L'enjeu : évaluer la sécurité d'utilisation de l'inhibiteur, son évolution dans l'organisme, son seuil de tolérance par le patient et ses éventuels effets indésirables. ...



« De nouveaux outils technologique sont à l'essai pour améliorer l'efficacité de traitements existants »

...

Par ailleurs, l'immunothérapie suscite beaucoup d'espoir. Cette approche thérapeutique vise à stimuler ou à éduquer le système immunitaire du patient pour qu'il s'attaque plus efficacement aux cellules cancéreuses. Après avoir remporté des succès importants sur d'autres formes de cancers, cette technique est testée contre les tumeurs cérébrales. Enfin, « *comme les glioblastomes sont des tumeurs hyper-vascularisées, on teste aussi des molécules antiangiogéniques* », explique le Dr Hervé Chneiweiss, neuro-oncologue à la Pitié-Salpêtrière (Paris). *Pour l'instant, cela permet d'augmenter la qualité de vie des malades mais pas leur espérance de vie. Probablement parce que nous n'avons pas encore identifié de marqueurs biologiques nous permettant de définir une sous-population de patients pour lesquels il y aurait un vrai bénéfice.* »

DE NOUVELLES TECHNOLOGIES À L'ESSAI

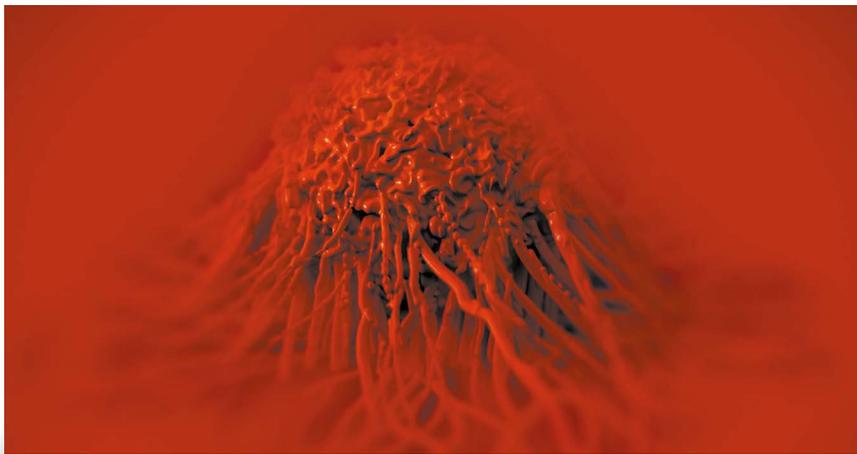
Les chercheurs testent aussi de nouveaux outils technologiques pour améliorer l'efficacité de traitements existants. Par exemple, on sait qu'« *après une chirurgie, les cellules cancéreuses restent difficiles d'accès pour*

Q Antiangiogéniques : molécules qui inhibent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins autour d'une tumeur. Ces vaisseaux sont indispensables à son alimentation en oxygène et en nutriments.

la chimiothérapie, car elles sont protégées par la barrière hémato-encéphalique », résume le Pr Carpentier qui a mis au point une technique qui « consiste à placer des microémetteurs d'ultrasons dans l'épaisseur de la boîte crânienne. Les ultrasons émis stimulent durant deux minutes des microbulles de gaz qui ont été injectées dans la circulation sanguine. En vibrant, ces microbulles induisent un effet sur la paroi des

vaisseaux sanguins qui devient alors perméable à la chimiothérapie pendant plusieurs heures. »

Cette piste s'ajoute à l'ensemble des approches thérapeutiques décrites plus haut qui se fondent, en grande partie, sur la recherche fondamentale. Cette dernière permet en effet de mieux connaître le fonctionnement des tumeurs cérébrales et de cibler, *in fine*, des mécanismes pour les détruire. |



Distinguer tumeur d'origine et métastase au cerveau

Les gliomes sont des tumeurs primitives qui prennent naissance dans le tissu cérébral. Mais le cerveau peut aussi héberger des tumeurs secondaires ou métastases : il s'agit de cellules cancéreuses échappées d'une tumeur primitive localisée ailleurs dans l'organisme, qui ont circulé via le réseau sanguin jusqu'au cerveau et s'y sont installées pour former une nouvelle tumeur. Ces métastases cérébrales

concernent plus de 30 000 nouveaux patients par an. On estime en effet qu'un tiers des patients souffrant d'un cancer en développent. Chez l'adulte, les cancers les plus susceptibles de former des métastases cérébrales sont le cancer du poumon (20 % des cas), le sein (5 à 20 % des cas), le mélanome (7 % des cas). Mais dans 10 à 15 % des cas, des métastases sont repérées sans que le cancer primitif n'ait été identifié.

© iStock



Le téléphone portable augmente les risques de cancer

FAUX _ Depuis des années, la communauté scientifique s'interroge sur la nocivité pour notre cerveau des ondes électromagnétiques émises par les mobiles. Mais aucune étude jusqu'à présent n'a apporté la preuve formelle d'un lien entre l'utilisation de ces appareils et le risque de cancer du cerveau. Récemment, une vaste étude épidémiologique a été menée en Australie en analysant les chiffres depuis 1987, date du premier appel passé depuis un portable. Les chercheurs montrent que l'incidence des gliomes est restée stable depuis, alors que dans le même temps l'usage des portables a explosé. « Notre étude suit celles déjà publiées aux États-Unis, en Angleterre, dans les pays nordiques et en Nouvelle-Zélande, où aucune confirmation de l'hypothèse "les téléphones mobiles entraînent un cancer du cerveau" n'a été apportée », concluent les chercheurs. (voir l'interview de Marina Carrère d'Encausse en p. 6-7).

Les tumeurs du cerveau ne concernent que les adultes

FAUX _ Les tumeurs cérébrales sont les cancers solides les plus fréquents chez l'enfant, et plus particulièrement le médulloblastome. Il survient essentiellement avant l'âge de 10 ans et touche chaque année un enfant sur 20 000. Ce cancer, qui se développe dans le cervelet, peut être très invasif. Mais grâce aux progrès de la médecine, il se guérit dans 70 % des cas.

Des crises d'épilepsie peuvent être le signe d'une tumeur au cerveau

VRAI _ Lorsqu'une tumeur se développe dans le cerveau, elle peut perturber l'activité des neurones

et déclencher des crises d'épilepsie. Il s'agit en quelque sorte de courts-circuits qui ne durent que quelques minutes mais qui peuvent avoir des répercussions très impressionnantes : absence, perceptions sensorielles perturbées, perte de connaissance, convulsions, raideur musculaire... Ces crises sont souvent un symptôme révélateur d'un cancer du cerveau. Elles peuvent être maîtrisées par des médicaments antiépileptiques.

On peut vivre avec une tumeur cérébrale

VRAI _ Certaines tumeurs n'évoluent quasiment pas ou très lentement, c'est par exemple le cas des oligodendrogliomes de bas grade. Si la tumeur provoque des symptômes qui peuvent être contrôlés par des médicaments (antiépileptiques et antidouleurs par exemple), ou qui ne sont pas invalidants dans la vie quotidienne du malade, alors les médecins peuvent décider de ne pas l'opérer. C'est d'autant plus vrai lorsque la tumeur est difficile d'accès et que l'intervention chirurgicale risque de provoquer plus de dégâts que la tumeur elle-même.

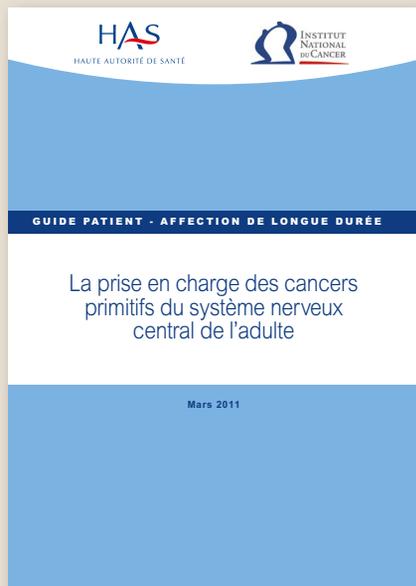
Les tumeurs du cerveau ne forment pas de métastases hors du système nerveux

VRAI _ Contrairement à la très grande majorité des cancers, les tumeurs malignes du cerveau n'entraînent que très exceptionnellement la formation de tumeurs secondaires ailleurs dans le corps (métastases). Pourtant, on peut retrouver des cellules cancéreuses qui circulent dans l'organisme. Les chercheurs pensent que c'est parce que ces cellules ne trouvent pas de « terrain » favorable à leur installation en dehors du système nerveux, car elles ont des caractéristiques trop particulières.





FICHE PRATIQUE



S'INFORMER

• Édités par la Haute Autorité de Santé et l'Institut national du cancer, les guides ALD (Affection longue durée) présentent les informations sur les cancers et sur leurs traitements. Ils sont destinés aux patients : sont présentés les différents professionnels qu'ils seront amenés à rencontrer, les étapes du diagnostic, puis les différentes options thérapeutiques qui peuvent être envisagées. Le guide ALD numéro 30 concerne notamment les cancers primitifs du système nerveux central de l'adulte.

www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1045101/fr/ald-n-30-guide-patient-la-prise-en-charge-des-cancers-primitifs-du-systeme-nerveux-central-de-l-adulte

S'ENTRAIDER

• **L'Association Michèle Esnault** (Glioblastome Association Michèle Esnault, GFME) a pour objectif de soutenir les patients et leurs proches, d'améliorer les relations chercheur-médecin-patient-famille, et d'informer les patients sur les dernières avancées de la recherche.

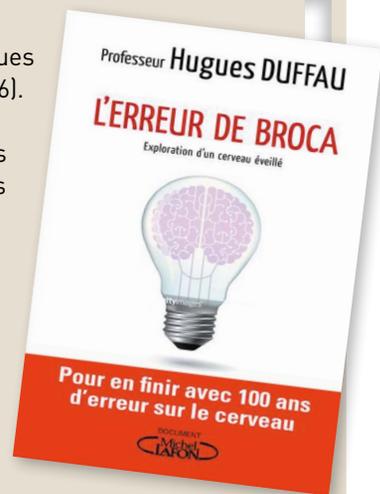
**GFME Bât A, boîte 4, 22 Bd Camille Flammarion
13001 Marseille
Tél : 04 91 64 55 86
E-mail : gfme@free.fr
<http://gfme.free.fr>**

• **Le réseau POLA** réunit les spécialistes de la prise en charge et de la recherche sur certaines tumeurs cérébrales qui sont des tumeurs rares de l'adulte : les oligodendrogliomes. Il propose notamment un guide à l'attention des patients et de leur entourage (rubrique documentation).

**Centre de référence clinique de la Pitié-Salpêtrière POLA
47 boulevard de l'hôpital
75561 Paris Cedex 13
catherine.carpentier@upmc.fr
www.reseau-pola.org**

LIRE

• **L'Erreur de Broca** du Pr Hugues Duffau, Éd. Michel Lafon (2016). Depuis 20 ans, le Pr Duffau opère certains gliomes de bas grade en éveillant les patients au cours de l'intervention, pour optimiser le geste chirurgical, c'est-à-dire enlever le maximum de tissu cancéreux sans laisser de séquelles. Ce livre est le récit de son expérience.





« Les projets aboutissent à des découvertes concrètes »

➔ Marc Levy a choisi de mettre son immense notoriété au service de la Fondation pour la Recherche Médicale en devenant son parrain. Impressionné par l'excellence des projets soutenus, il est confiant dans les progrès thérapeutiques qu'ils peuvent apporter.



© Christian Geisselmann

MARC LEVY
Parrain de la Fondation

Vous avez décidé de vous tenir aux côtés de la Fondation pour soutenir la recherche médicale. Pourquoi avoir choisi de vous engager et, en particulier, en faveur de cette cause ?

Rien n'apporte plus dans la vie que de tenter de faire du bien. Cela, je l'ai compris à 18 ans, lorsque j'ai eu la chance d'entrer à la Croix-Rouge française. Les sept années que j'y ai passées m'ont extrêmement nourri. Se tourner vers les autres est d'une grande richesse. Quant à la recherche médicale, quelle noble cause ! Jeune, je souhaitais devenir médecin... mes résultats en maths m'en ont quelque peu empêché !

Pourquoi avoir opté pour la FRM ?

À la Fondation, il n'y a pas de pathologie plus importante qu'une autre. Aucune maladie n'est écartée, qu'elle soit courante ou orpheline. C'est extraordinaire. Autre élément remarquable : les projets soutenus sont développés par des chercheurs extrêmement brillants dont les résultats stimulent le progrès

médical. Ces recherches permettent vraiment à terme le développement de thérapies.

Vous avez visité le laboratoire du Dr Fabien Touzot à l'hôpital Necker, à Paris, dont la Fondation soutient la recherche. Cette expérience vous a marqué, pourquoi ?

Certaines maladies génétiques peuvent être diagnostiquées dès le stade fœtal, c'est-à-dire au cours de la grossesse. L'objectif de Fabien Touzot, c'est de parvenir, après la naissance, à soigner ces petits patients en leur greffant des cellules ou des organes sains sans risque de rejet. Pour cela, l'équipe a eu l'idée géniale de rendre l'organisme tolérant à des cellules étrangères dès la vie fœtale. Le principe est extrêmement judicieux : les chercheurs injectent chez le fœtus des cellules souches issues de l'un des parents lors de la grossesse, alors qu'il n'a pas encore développé son propre système immunitaire. Le fœtus devrait ainsi développer un système immunitaire qui tolère

les cellules du parent. Une greffe avec du tissu ou un organe issu de ce parent pourra alors être effectuée après la naissance sans risque de rejet, et sans besoin de traitement immunosuppresseur. Les expérimentations en cours chez l'animal se révèlent très prometteuses. J'ai été émerveillé de voir autant d'intelligence mise en œuvre, de générosité, d'inventivité, d'envie.

Quel message souhaiteriez-vous adresser aux donateurs de la Fondation ?

Le plus grand ennemi de l'homme, c'est l'homme ; mais c'est aussi son plus grand ami. Au-delà des scènes de destruction qu'on ne cesse de voir à la télévision, il existe des gens qui travaillent dans l'ombre pour sauver des vies, des gens de lumière. La recherche coûte cher et a besoin de fonds privés. Le progrès médical en dépend. Lorsqu'ils soutiennent la Fondation, les donateurs aussi, par leur générosité, participent à cette lumière. |

PRIX FRM DÉCERNÉS EN 2016



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.
Lauréat : **Mickaël Tanter**

12 PRIX SCIENTIFIQUES

Prix Raymond Rosen : provient d'un legs de Jeanne Rosen. Il est destiné à financer la recherche sur le cancer. Lauréate : **Jessica Zucman-Rossi**

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

Prix Yvette Rouanet : provient d'un legs de Rose Rouanet. Il est remis à un chercheur pour sa contribution en cardiologie. Lauréat : **Xavier Jouven**

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. Lauréat : **Bernard Payrastra**

Prix Rose Lamarca : provient d'un legs de Henri Lamarca. Il est remis à un chercheur pour sa contribution exceptionnelle en recherche clinique. Lauréat : **Denis Vivien**

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 : **Pascal Chanez**

Prix Brixham Foundation : provient d'un don de cette fondation. Il est destiné à financer la recherche biomédicale sur le cerveau. Lauréat : **Jean-Antoine Girault**

Prix Jacques Piraud : provient d'une donation de Marcel Piraud. Il est destiné à financer la recherche sur les maladies infectieuses. Lauréat : **Artur Scherf**

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. Lauréate : **Nora Abrous**

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

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 : **Jean-Philippe Girard**

Prix Camille Woringer : provient d'un legs de Camille Woringer. Il est destiné à financer la recherche sur les maladies du cerveau. Lauréat : **Jean-Louis Nahon**

3 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. Lauréate : **Julie Déchanet-Merville**

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 : **Anne-Gaël Cordier***

Prix Mariane Josso : provient d'un don de Nathalie Josso. Il est destiné à financer un jeune chercheur pendant les trois années de sa thèse de sciences en pneumologie. Lauréat : **Florian Dilasser***

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 : **Christophe André**

Prix Claudine Escoffier-Lambiotte : créé à la mémoire de Claudine Escoffier-Lambiotte, journaliste au *Monde* et cofondatrice de la FRM. 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. Lauréat : **Pierre Bienvault**

*Sélection 2015



Désigner un légataire universel

➔ Au moment de la rédaction d'un testament, il est vivement conseillé de désigner un légataire universel. En effet, en l'absence de cette précaution, la succession peut, dans certains cas, être déclarée vacante et une part du patrimoine revenir à l'État.

En l'absence d'un testament, le patrimoine d'une personne sans héritiers, en ligne directe ou collatérale, sera alloué à l'État. Si, plus prudente, cette dernière a pris des dispositions écrites pour que ses volontés soient connues, il est important qu'elle n'omette pas de désigner un légataire universel pour garantir au mieux ses volontés. Par exemple la répartition de ses biens entre un ou plusieurs proches et la Fondation pour la Recherche Médicale.

« Sans la nomination de ce chef d'orchestre, la succession peut prendre un tournant aléatoire et s'écarter des volontés du défunt », alerte Céline Ponchel-Pouvreau, responsable Libéralités et Fiducie de la FRM.

QUE SE PASSE-T-IL SANS DÉSIGNATION D'UN LÉGATAIRE UNIVERSEL ?

Un généalogiste est mandaté pour rechercher les potentiels héritiers : cette recherche peut se révéler longue, coûteuse et infructueuse (aucun héritier ou des héritiers qui renoncent). Dans cette dernière hypothèse, le notaire déposera une requête auprès du tribunal pour que la succession soit finalement déclarée vacante et réglée sans le concours d'un légataire universel ou d'un héritier acceptant. L'État sera désigné pour gérer la succession, et ses

services percevront, pour cette mission, des frais pouvant représenter 12 à 20 % du patrimoine successoral.

CE QU'IL FAUT FAIRE POUR ÊTRE ASSURÉS DU STRICT RESPECT DE SES VOLONTÉS

Pour éviter cet écueil qui complique le règlement d'une succession, il convient de désigner un légataire universel (que ce soit un héritier ou la Fondation pour la Recherche Médicale). En tant que chef de file, ce dernier réglera la succession selon les volontés du défunt et ordonnera la délivrance des legs particuliers. Le meilleur conseil reste d'obtenir la validation d'un notaire lors de l'enregistrement d'un testament ou d'appeler la Fondation pour s'assurer que les termes employés correspondent bien à ses volontés. |

© O. Pasquiers/Le bar F.



➔ Pour en savoir plus : **Céline Ponchel-Pouvreau**, responsable du service Libéralités et Fiducie. 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



M1610FDZ01R



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 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**

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 pourront être utilisées pour vous adresser des communications de la FRM et à des fins d'études. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978, 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, 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**



LÉGUEZ LE PROGRÈS MÉDICAL

Au service de la recherche
sur toutes les maladies depuis 69 ans

Créée en 1947 par d'illustres professeurs dont Jean Bernard et Jean Hamburger, la **Fondation pour la Recherche Médicale finance la recherche médicale dans tous les domaines** : cancers, maladie d'Alzheimer, de Parkinson, maladies cardiovasculaires, les leucémies...

La Fondation soutient, chaque année, plus de 750 recherches.

Son objectif est de permettre aux recherches les plus prometteuses d'aboutir au plus vite.

Elle concourt au développement d'une recherche médicale française innovante et pionnière, porteuse de progrès médicaux pour tous.

Depuis sa création, elle a participé à toutes les grandes découvertes médicales.

Totalement indépendante, la Fondation **agit grâce à la générosité des donateurs, par les dons, donations, legs et assurances-vie qui lui sont faits.**

Reconnue d'utilité publique, la Fondation pour la Recherche Médicale est habilitée à recevoir des legs et des donations totalement exonérés des droits de succession.

La Fondation obéit à des procédures et des contrôles qui permettent à ses donateurs d'être parfaitement informés de l'utilisation de leurs dons.

Grâce aux dons, legs, donations et assurances-vie, nous pouvons poursuivre notre action.

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



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

Ces demandes ne m'engagent en aucune façon.

Nom : Prénom :

Adresse : Code postal :

Ville : Téléphone :

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 pourront être utilisées pour vous adresser des communications de la FRM et à des fins d'études. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978, 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, 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.