

Vos dons en action p. 20

Une maladie rare : la dystonie
primaire généralisée p. 26

Point de vue p. 28

Le nouveau dialogue
patient-médecin

Avec Jean-Marie Clément

La Fondation à l'écoute p.

Les chercheurs des Journées
de la Recherche Médicale p. 32

Questions-réponses p. 36

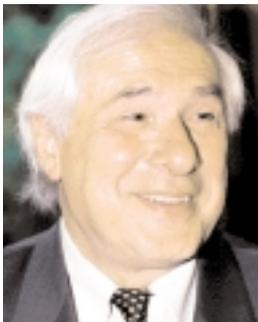
p. 8 **Schizophrénies, troubles
maniaco-dépressifs**

Ces autres maladies du cerveau



Les neurosciences : un défi pour l'avenir

Nous assistons à de remarquables avancées dans le vaste domaine des neurosciences. Pourtant, force est de constater que les progrès thérapeutiques pour prévenir et traiter les maladies neurologiques et les maladies mentales ne sont pas à la hauteur de nos espérances. Ces enjeux sont des défis pour l'avenir. Les incidences socio-économiques de ces maladies sont très lourdes. Il faut se mobiliser et redoubler d'efforts. Malheureusement, pour des raisons structurelles et financières, la recherche française est en difficulté et la situation risque de s'aggraver. Comme d'autres domaines de la biologie, les neurosciences ne sont pas épargnées. Plusieurs de nos équipes sont excellentes, mais en dépit des avertissements répétés de la communauté scientifique, nous ne luttons pas à armes égales avec les pays qui ont choisi d'accentuer leur effort de recherche. Les moyens sont insuffisants. Dans bien des cas, ils ont atteint un seuil critique. Les charges administratives deviennent de plus en plus complexes et lourdes. Nous perdons des chercheurs qui sont obligés de poursuivre leur carrière à l'étranger. Confrontés aux obstacles qui s'accumulent, beaucoup de jeunes ne sont plus attirés par la recherche. Les chercheurs sollicitent de plus en plus la Fondation pour la Recherche Médicale, ainsi que les associations de malades qui font appel à la générosité du public. Leur rôle est déterminant par les crédits et les bourses qu'elles dispensent mais aussi par les mouvements d'opinion qu'elles suscitent. Cette générosité et cette mobilisation des donateurs nous encouragent à poursuivre notre combat. Ces signaux de la société civile devraient également avoir des répercussions politiques. Il est grand temps de nous ressaisir. Nous devons participer pleinement avec les autres pays européens à cette course vers le progrès et à la lutte contre les maladies neurologiques et mentales. Cela nécessite une vision et une volonté politiques. Par son histoire, ses traditions, ses capacités, le potentiel humain dont il dispose, l'image internationale à laquelle il aspire, notre pays peut et doit relever ce défi.



*Pr Jacques Glowinski,
professeur de neuropharmacologie
et professeur au Collège de France*

Directeur de la publication :

Pierre Joly
Président de la Fondation
pour la Recherche Médicale

Directeur général :

Éric Palluat de Besset

Comité de rédaction :

Pr Claude Dreux
Joëlle Finidori
Agnès Lara
Marie-Françoise Lescouret
Éric Palluat de Besset
Claude Pouvreau

Périodicité trimestrielle

Copyright : la reproduction
des textes, même partielle,
est soumise à notre autorisation
sur demande écrite préalable.

Ont participé au dossier :

Anne Fargot-Largeault

Christian Gay
Bruno Giros
Chantal Henry
Marc Jeannerod
Marion Leboyer
Bernard Mazoyer
Jean-Pierre Olié
Frédéric Rouillon

Ont participé à la rédaction :

Louise Blottière (dossier)
Clara Delpas
Corinne Draut
Françoise Moinet
Chantal Guéniot
Marielle Mayo
Anne-Sophie Yribarren

Illustration de couverture :

Marie Bertrand

Conception, réalisation :

Angie 26, rue du Sentier
75002 Paris (réf. 5893)

Date et dépôt légal à parution :

ISSN 0241-0338

Dépôt légal n° 8117

Numéro CP 62273



Pour tous renseignements
ou si vous souhaitez vous
abonner, adressez-vous à :
**Fondation pour la Recherche
Médicale**

54, rue de Varenne
75007 Paris

Service donateurs :
01 44 39 75 76

Information scientifique :
01 44 39 75 92

Allô Recherche Médicale :
0820 09 10 11

Numéro indigo
0,12 € TTC la minute

Publication :
01 44 39 75 65

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

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

Site Internet : www.frm.org



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



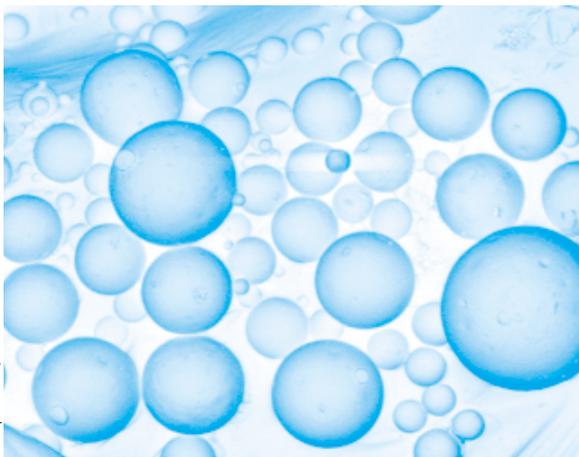
Page 7
Hormono-
thérapie
et ménopause
en question.

Phanie/Voisin



Page 8 - Ces autres maladies du cerveau.

Marie Bertrand



Page 21 - Microparticules contre maladie de Parkinson.

Christophe Jollives/Pr Meniel



Page 30
Marlène Jobert,
marraine des
premières Journées
de la Recherche
Médicale.

DR

4 ÉCHOS SCIENTIFIQUES

Thérapie cellulaire pour éviter l'amputation, découverte d'une hormone de la satiété, identification des zones cérébrales impliquées dans la fibromyalgie...
Tour d'horizon des nouvelles pistes de recherche.

8 DOSSIER

Schizophrénies, troubles maniaco-dépressifs

Les maladies psychiatriques sont source de grands désarrois pour de nombreux malades et leurs familles et représentent un coût considérable pour la société.

10 Un impact sous-estimé sur la société

Avec le **Pr Marion Leboyer**, service de psychiatrie adulte de l'hôpital Albert-Chenevier et du CHU Henri-Mondor (Créteil) et laboratoire de neurobiologie et psychiatrie, Inserm U.513 (faculté Henri-Mondor).

15 L'éthique de la recherche en psychiatrie

L'avis du **Pr Anne Fagot-Largeault**, psychiatre attachée à l'hôpital Henri-Mondor et professeur au Collège de France.

16 Deux domaines de recherche prometteurs

Avec les **Prs Marion Leboyer** et **Bernard Mazoyer**

18 Vivre la maniaco-dépression au quotidien

20 VOS DONNS EN ACTION

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

21 Microparticules contre maladie de Parkinson

24 Neutraliser l'agent de la tuberculose

25 Des espoirs pour des maladies rares

Les dernières recherches financées par la FRM sur le syndrome de Lyell et la dystonie primaire généralisée.

28 POINT DE VUE

Le nouveau dialogue patient-médecin

Entretien avec **Jean-Marie Clément**, professeur des universités.

30 LA FONDATION À L'ÉCOUTE

Bilan des Journées de la Recherche Médicale

35 Partenariat avec la Fondation Groupama pour les maladies rares

36 QUESTIONS-RÉPONSES

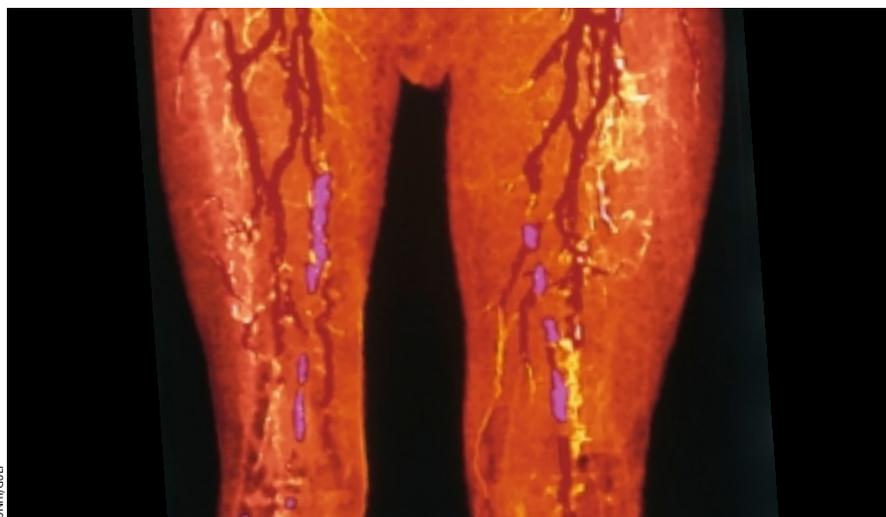
Avec le **Pr Ph. Chanson** et le **Dr O. Roche**



FONDATION
RECHERCHE
MÉDICALE

Parce que nous souhaitons vous communiquer une information de qualité, hors des «effets d'annonce», indépendante des intérêts financiers, nous avons rassemblé, dans cette rubrique, les échos scientifiques et les faits les plus marquants de la recherche médicale mondiale de ces derniers mois. Une thérapie cellulaire pour éviter l'amputation, un modèle informatique de circulation du sang pour mieux évaluer le risque d'athérosclérose, la découverte d'une hormone de la satiété, l'identification des zones cérébrales impliquées dans la fibromyalgie... Tour d'horizon des nouvelles pistes de recherche.

Une thérapie cellulaire pour éviter l'amputation... et réparer le cœur



L'artérite pourrait être soignée grâce à l'injection de cellules souches issues de la moelle osseuse.

L'artérite des membres inférieurs est due à des lésions des artères qui irriguent les jambes. Ces vaisseaux s'obstruent peu à peu, si bien qu'à terme une amputation est souvent nécessaire pour éviter la gangrène. Des chercheurs japonais sont parvenus à épargner cette mutilation à des patients atteints d'artérite grave en leur injectant des cellules souches provenant de leur propre moelle osseuse. Certaines cellules mononucléées de la moelle osseuse ont en effet la particularité de pouvoir donner

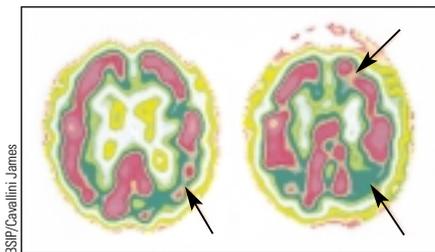
naissance aux cellules endothéliales qui tapissent la paroi des vaisseaux. Injectées dans un muscle de la jambe, elles sont capables d'entraîner la formation de nouveaux vaisseaux. Pour démontrer leur intérêt thérapeutique, les chercheurs japonais ont mené une étude comparative sur 22 patients présentant une artérite aux deux jambes (artérite bilatérale). Dans une jambe étaient injectées des cellules mononucléées de la moelle, tandis que l'autre ne recevait que des cellules mononucléées du sang. Après quatre semaines, une amélioration significative était enregistrée,

les douleurs ayant diminué ou disparu dans la jambe ayant reçu les cellules provenant de la moelle. En outre, une amputation des orteils, qui avait été programmée chez 20 patients, a pu être évitée dans 15 cas. Le bénéfice de cette technique est resté net six mois après la transplantation. Dans une autre étude, un traitement similaire, consistant en des injections de cellules dans l'artère coronaire, a permis de diminuer les séquelles cardiaques chez 10 patients victimes d'un infarctus du myocarde. Les cellules prélevées dans la moelle ont été administrées à l'intérieur du vaisseau obstrué, au cours d'une angioplastie (intervention chirurgicale visant à réparer les vaisseaux). Trois mois après ce traitement, la zone lésée par l'infarctus était plus réduite chez les 10 patients traités que chez les 10 autres malades, traités seulement par angioplastie. La fonction cardiaque s'est également révélée meilleure. Ces résultats suggèrent que les cellules souches ont entraîné la formation de nouveaux vaisseaux et la régénération du muscle cardiaque. Deux exemples qui confirment le potentiel thérapeutique des greffes de cellules. ■

Sources : Lancet, août 2002 ; Circulation, septembre 2002.

Une nouvelle voie thérapeutique pour la maladie d'Alzheimer ?

La maladie d'Alzheimer se caractérise notamment par la formation de «plaques séniles» dans le cerveau. Freiner leur développement ou trouver le moyen de les résorber permettrait de lutter efficacement contre la maladie. Une perspective que laissent envisager les travaux d'une équipe américaine qui s'est penchée plus précisément sur les réactions biochimiques survenant dans le cerveau au niveau de ces plaques. Celles-ci sont constituées par l'accumulation de protéine β -amyloïde, laquelle résulte d'un «découpage» anormal d'une autre protéine appelée APP (*amyloid precursor protein*) par des enzymes : les β -sécrétases. L'une de ces enzymes, la BACE (*beta-site APP-cleaving enzyme*), joue sans doute un rôle majeur puisque la protéine β -amyloïde n'est pas produite par les souris ne synthétisant pas de BACE. Il y avait fort à parier que cette enzyme favorisait l'accumulation de protéine β -amyloïde et le développement



La présence de plaques séniles (flèches) est caractéristique de la maladie d'Alzheimer.

des plaques séniles. Ce rôle vient d'être confirmé par les chercheurs qui ont étudié les cerveaux d'une centaine de personnes atteintes ou non de la maladie. Ils ont, en effet, constaté la présence de taux plus élevés de BACE dans les zones où se forment les plaques séniles, et ce, tout au long de la maladie. Ils concluent sur l'intérêt de chercher des substances inhibitrices de la BACE, pour réduire la production de protéine β -amyloïde et donc ralentir l'évolution de la maladie. ■

Source : Archives of Neurology, septembre 2002.

Mieux évaluer le risque d'athérosclérose

Une équipe américaine spécialisée dans la mécanique des fluides a réalisé un modèle informatique très précis de la circulation du sang dans l'artère aorte. Après avoir reconstitué le système aortique en trois dimensions (3D), à partir d'une cinquantaine d'images en deux dimensions (2D) obtenues par scanner de l'aorte d'un patient, les chercheurs ont calculé précisément comment le flux sanguin entrant ou sortait de l'aorte et était soumis ou non à des turbulences. L'étude de la circulation sanguine dans cette artère permet de mieux comprendre la genèse de l'athérosclérose*, en reliant notamment les événements

précoces constatés dans la maladie (lésion, dépôt de lipides...) à l'influence de l'architecture complexe de l'aorte (forme incurvée, trois embranchements...). Appliquée aux patients, elle permettrait d'établir pour chacun d'entre eux le risque d'athérosclérose, qui dépend en grande partie des variations individuelles de cette architecture. Les prémices d'une médecine prédictive ? ■

Source : Journal of Biomechanical Engineering, août 2002.

* Processus pathologique qui conduit à la réduction du diamètre interne des artères, voire à leur obstruction.

Cancer du côlon : un dogme bousculé

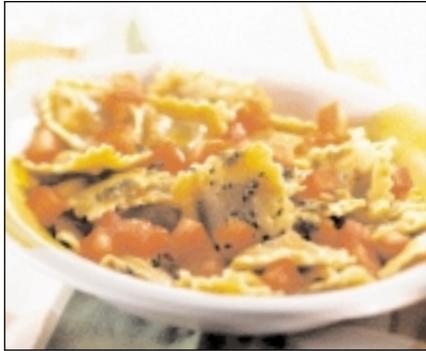
Dans 80% des cas, le cancer colo-rectal est associé à des mutations d'un gène dit «suppresseur de tumeur» (gène APC), supposé être l'initiateur de l'ensemble du processus cancéreux. Une équipe française de chercheurs du CNRS et de l'Inserm vient de découvrir que des mutations d'un autre gène pouvaient à elles seules déclencher un cancer du côlon. Cet oncogène, baptisé k-ras, est impliqué dans la prolifération cellulaire. La mise au point de souris transgéniques a permis aux chercheurs de montrer qu'une mutation de k-ras pouvait provoquer un cancer du côlon sans qu'il y ait nécessairement une mutation du gène APC. À côté de la remise en cause de ce dogme, les souris transgéniques obtenues constituent par ailleurs un modèle très intéressant pour étudier le développement tumoral ou pour évaluer l'influence de facteurs comme l'alimentation ou encore l'effet de nouveaux médicaments. ■

Source : Gastroenterology, août 2002.



Le cancer du côlon (tumeur apparaissant en couleur foncée dans la partie inférieure de l'image) est initié par des événements génétiques.

Découverte d'une hormone de la satiété



L'hormone PYY3-36, qui véhicule un message de satiété, pourrait aider à freiner la prise de poids.

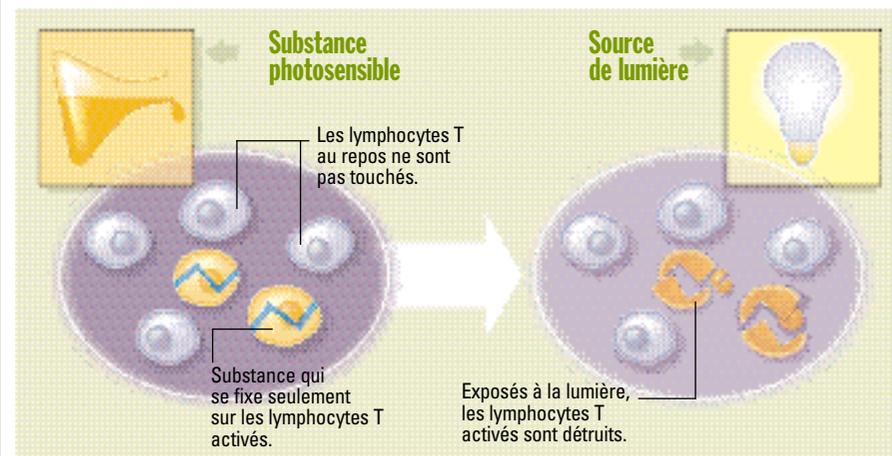
L'appétit n'est pas éveillé que par la gourmandise. Il obéit à des signaux complexes, transmis au cerveau par des hormones. Parmi celles-ci, la leptine, découverte il y a quelques années, joue un rôle majeur dans la régulation de l'appétit, en informant le «centre de commande» hébergé dans l'hypothalamus (petite structure située à la base du cerveau) des variations de la teneur en graisse des cellules adipeuses. Des chercheurs britanniques, américains et australiens ont découvert une nouvelle hormone qui donne à l'hypothalamus un signal de satiété (sensation d'être repu), lequel agit à plus court terme, dès que la prise de nourriture est suffisante. Cette hormone, baptisée PYY3-36, est sécrétée par le tube digestif après les repas, en plus ou moins grande quantité selon le pouvoir calorique des aliments ingérés, et semble agir pendant douze heures. Les rats traités par cette hormone mangent moins et prennent moins de poids. L'effet anorexigène (qui réduit l'appétit) semble similaire chez l'homme. Des volontaires, placés devant un buffet où ils pouvaient se servir à volonté, ont mangé des rations inférieures d'un tiers lorsqu'ils avaient reçu auparavant la PYY3-36. La découverte de cette hormone pourrait conduire à de nouveaux traitements pour lutter contre l'obésité. ■

Source : Nature, août 2002.

Rejet de greffe : résoudre le problème à sa source

La réaction du greffon contre l'hôte est la principale cause de mortalité après une greffe de moelle osseuse. Elle est due à la réaction immunitaire des lymphocytes T présents dans le greffon contre les propres cellules du patient. Il suffit de supprimer les lymphocytes T dans le greffon pour éviter cette complication. Mais on augmente aussi les risques d'infection et de rejet du greffon. Une équipe canadienne vient de trouver le moyen d'éliminer les seuls lymphocytes T responsables de la réaction immunitaire nocive (les lymphocytes T activés). Pour libérer leurs substances toxiques dans l'organisme, ces lymphocytes utilisent un système fondé sur une protéine transporteuse, la glycoprotéine P. Les chercheurs ont employé une substance photosensible (qui devient toxique quand elle est exposée à la lumière) capable de se fixer sur cette glycoprotéine P. Au cours de tests de laboratoire, cette substance s'est accumulée dans les lymphocytes T activés. Lorsque l'échantillon était ensuite exposé à la lumière, les lymphocytes T activés, responsables de l'effet nocif, étaient détruits spécifiquement, tandis que les lymphocytes T au repos restaient intacts. Cette méthode pourrait être utilisée pour améliorer les résultats des greffes de moelle. Elle mérite aussi d'être expérimentée pour détruire les populations de lymphocytes en cause dans des maladies telles que la sclérose en plaques ou la polyarthrite rhumatoïde. ■

Source : Blood, juillet 2002.



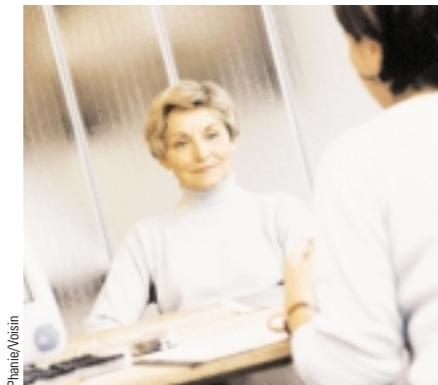
Infographie : S. Fellay/Source : Denis Claude Roy

Hormonothérapie et ménopause en question

À la ménopause, l'interruption de la sécrétion hormonale des ovaires induit des modifications de la densité osseuse, favorisant la survenue de fractures (ostéoporose), de bouffées de chaleur, de troubles de l'humeur et de la sexualité... Des traitements hormonaux dits de substitution tentent de rétablir les équilibres biologiques perturbés, mais ils ne sont pas sans effets secondaires. Afin de mettre en balance les bienfaits et la nocivité d'un traitement hormonal (une association d'œstrogènes et de progestine) fréquemment utilisé aux États-Unis, une vaste étude a été initiée en 1993 auprès de plus de 16 000 femmes âgées de 50 à 79 ans... et a été interrompue avant terme, au vu des résultats préliminaires obtenus : en dépit d'une appréciable diminution des risques de cancer colo-rectal et de fractures, cette hormonothérapie augmente l'incidence des atteintes coronariennes en début de traitement, accroît le risque de crise cardiaque à partir

de la deuxième année et favoriserait aussi la survenue d'un cancer du sein. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) rappelle que l'étude concerne une association d'hormones rarement prescrite en France. Elle recommande toutefois un bilan approfondi recherchant les contre-indications et les facteurs de risque avant toute prescription de traitement hormonal substitutif. ■

Source : JAMA, juillet 2002.



Un traitement hormonal implique un suivi médical.

Les zones cérébrales impliquées dans la fibromyalgie

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet de révéler en trois dimensions (3D) les zones actives du cerveau lors de son fonctionnement. Elle a montré récemment son intérêt dans l'analyse des mécanismes impliqués dans la perception douloureuse : à la suite d'une stimulation thermique, électrique, chimique ou mécanique, l'IRMf permet de révéler l'augmentation des flux sanguins dans les zones cérébrales de la sensation, du mouvement, de la cognition et de l'émotion.

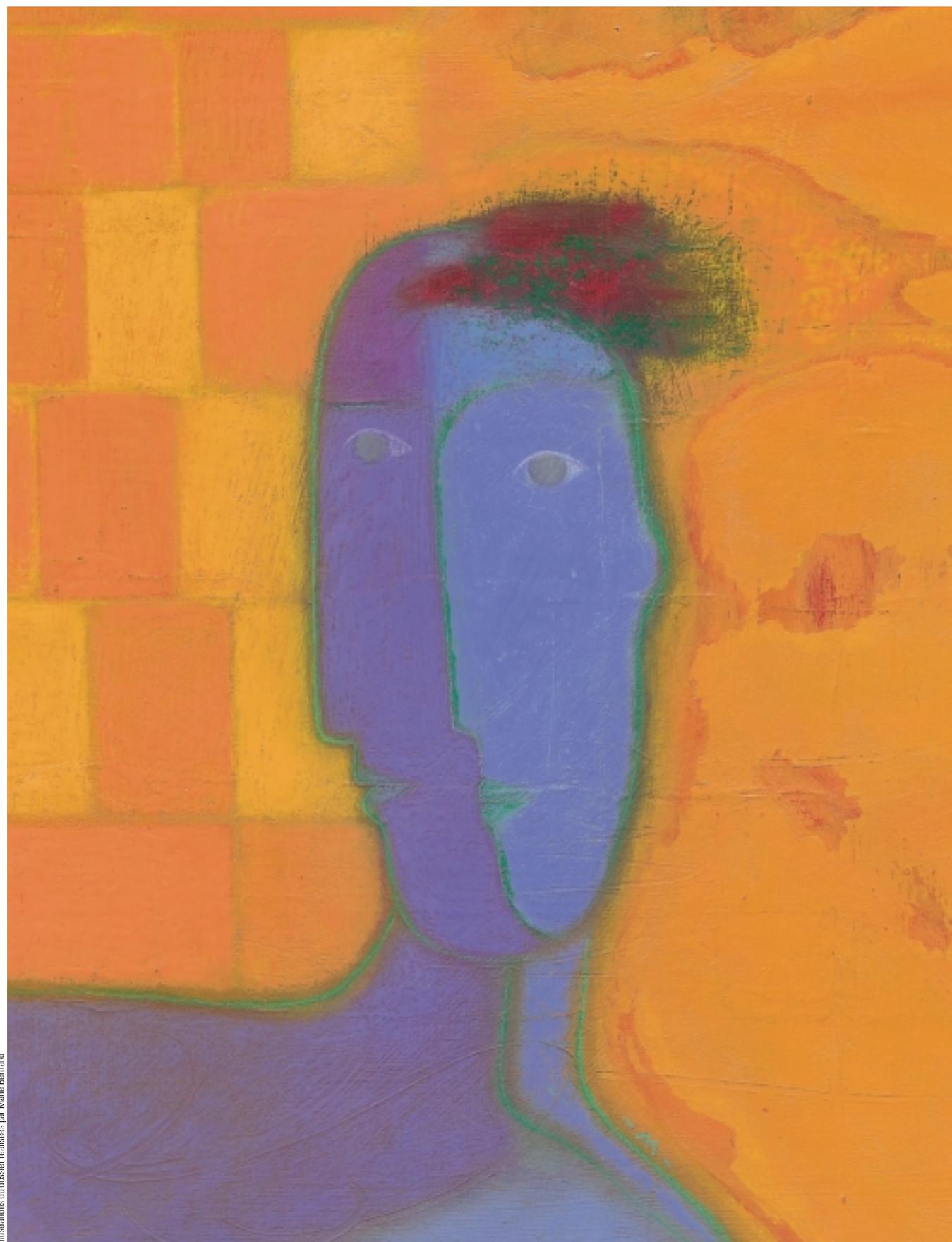
Appliquée à l'étude de patients atteints de fibromyalgie comparés à des sujets sains, l'IRMf a permis d'établir la carte topographique des régions impliquées dans cette maladie caractérisée, comme son nom l'indique, par des douleurs (algies) musculaires (fibromyo : fibres musculaires) importantes. Une étude qui devrait contribuer à mieux décrire cette pathologie et, à terme, à en améliorer la prise en charge... ■

Source : Arthritis & Rheumatism, mai 2002.

L'ARN, médicament de demain ?

Les scientifiques sont parvenus à protéger des cellules humaines contre le virus du sida en empêchant l'expression de certains gènes viraux. Ils ont utilisé des petits fragments d'ARN, ou acide ribonucléique. L'ARN, voisin de l'ADN par sa structure, est destiné à véhiculer l'information génétique du noyau vers la «machinerie cellulaire» qui fabrique les protéines. Transcrit à partir d'un gène, l'ARN messager en constitue une version simplifiée dont les instructions peuvent être lues et exécutées, avec pour finalité la synthèse des protéines. Dans ces expériences, les chercheurs ont réussi à introduire un morceau d'ARN qui a «interféré» avec un ARN messager cible dans la cellule, empêchant le mécanisme de décryptage et, donc, la fabrication de la protéine correspondante. Ce mécanisme, que l'on appelle «l'interférence de l'ARN», a été découvert chez les plantes. Il s'agirait d'une première ligne de résistance à des infections virales. Ce système de défense a également été mis en évidence chez les animaux invertébrés. Chez les animaux plus évolués, des ARN interférents font figure «d'horlogers des gènes», qu'ils activent ou désactivent en fonction des besoins de l'organisme. En prenant comme modèles le virus du sida et celui de la poliomyélite, les scientifiques ont posé la première pierre d'une voie thérapeutique centrée sur l'utilisation d'«ARN médicaments». L'enjeu est de taille car, au-delà d'une immunisation contre des infections virales humaines, l'interférence de l'ARN pourrait stopper l'évolution de certaines maladies. Si cette découverte peut révolutionner les thérapies, il reste maintenant à en démontrer l'efficacité dans un organisme entier. Toute la difficulté sera de faire pénétrer ces ARN interférents dans les cellules à soigner... ■

Source : Nature, juillet 2002.



Schizophrénies, troubles maniaque-dépressifs

CES AUTRES MALADIES DU CERVEAU

Invalidantes, stigmatisées, et bien plus fréquentes qu'on ne l'imagine, les maladies psychiatriques sont source de grands désarrois pour de nombreux malades et leurs familles et représentent un coût considérable pour la société. En dépit de cela, et à la différence de ce qui est observé dans d'autres pays occidentaux, la recherche française en psychiatrie souffre d'un important manque de moyens. La Fondation pour la Recherche Médicale s'associe aux professionnels de la santé et aux associations de malades pour faire évoluer cet état de choses.

UN IMPACT SOUS-ESTIMÉ SUR LA SOCIÉTÉ p. 10

L'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE EN PSYCHIATRIE p. 15

DEUX DOMAINES DE RECHERCHE PROMETTEURS p. 16

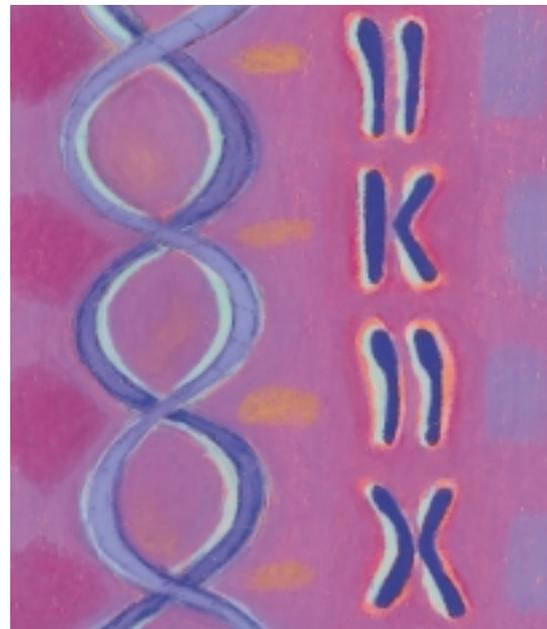
VIVRE LA MANIACO-DÉPRESSION AU QUOTIDIEN p. 18

SCHIZOPHRÉNIES, TROUBLES MANIACO-DÉPRESSIFS

Dossier réalisé avec la collaboration du **Pr Marion Leboyer**, service de psychiatrie adulte de l'hôpital Albert-Chenevier et du CHU Henri-Mondor (Créteil) et laboratoire de neurobiologie et psychiatrie, Inserm U.513 (faculté Henri-Mondor).

Un impact sous-estimé sur la société

Un individu sur cinq souffre d'un trouble psychiatrique. De nature et d'intensité très variables, ces maladies – qui vont de la schizophrénie aux troubles obsessionnels compulsifs (TOC) en passant par les troubles dépressifs, ceux de la personnalité, etc. – se traduisent par de grandes difficultés d'adaptation à la vie sociale. «*Perturbant les parcours professionnels et familiaux, elles entraînent trop souvent licenciements, divorces, maladies somatiques et suicides, et coûtent très cher à la société**», déplore le Pr Frédéric Rouillon, chef du service de psychiatrie adulte à l'hôpital Albert-Chenevier et au CHU Henri-Mondor (Créteil). *Et parce qu'elles demeurent mal connues et associées à un sentiment de honte et de culpabilité, ces pathologies entraînent chez les patients et leurs proches des ravages décuplés.*» La connaissance de ces troubles, leur identification en tant que maladies à part entière et la découverte de nouvelles stratégies thérapeu-

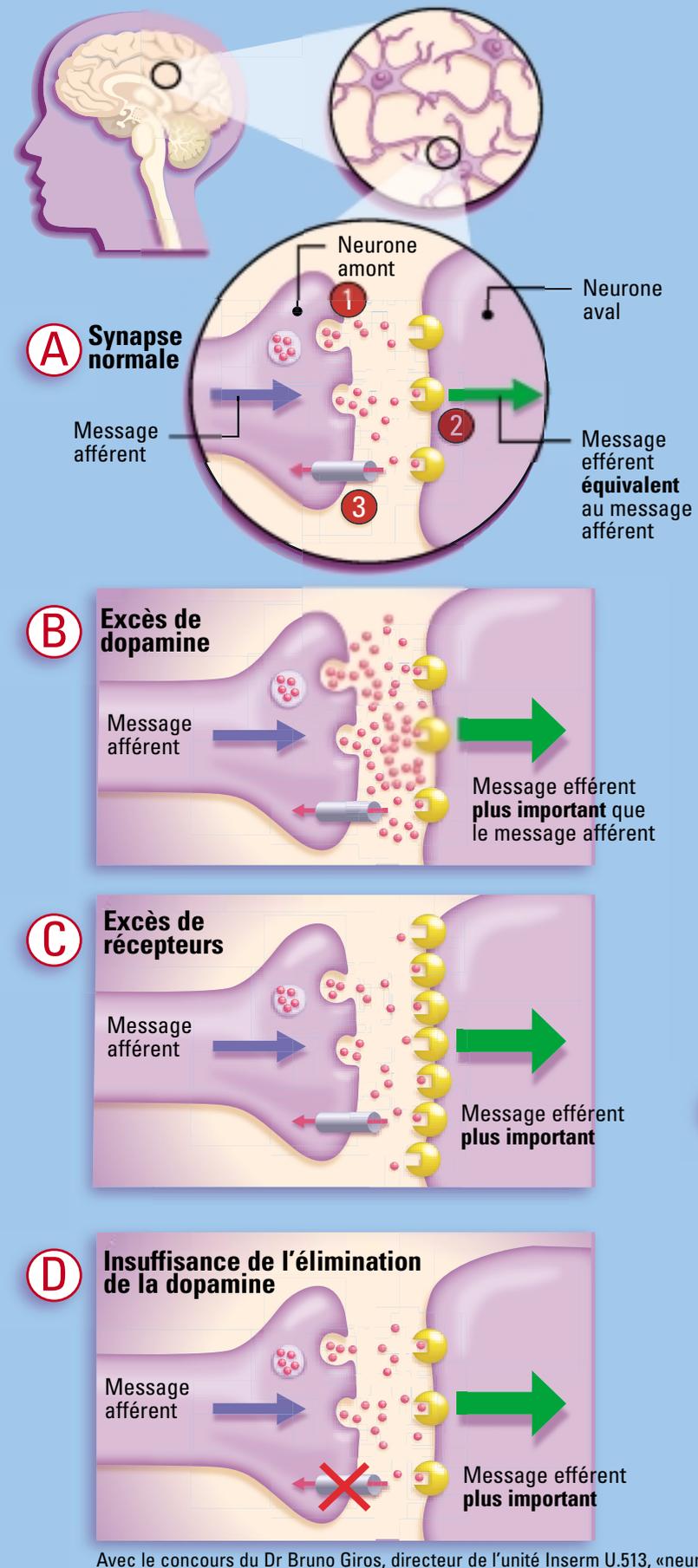


tiques passent, bien sûr, par la recherche. «*De nombreux pays l'ont bien compris et mettent tout en œuvre pour favoriser la progression de la recherche psychiatrique. La France, bien que dotée de chercheurs dont l'excellence dans ce domaine est régulièrement prouvée par la qualité de leurs travaux, est loin de suivre cet exemple*, regrette le Pr Rouillon. *Un manque flagrant de moyens tant humains que financiers et logistiques ralentit l'avancée des scientifiques.*» C'est pour pallier ces déficiences que la Fondation pour la Recherche Médicale a initié le programme Action Dynamique en Psychiatrie (ADP), qui attribue régulièrement depuis deux ans des bourses de recherche pour des psychiatres et des psychologues. Elle vient également d'aider à la création d'une fédération des différentes associations de malades mentaux, PARI (Psychiatrie : Agir pour la Recherche et l'Information). Par souci d'information vis-à-vis de ses donateurs, la Fondation pour la Recherche Médicale a choisi de consacrer un dossier de *Recherche & Santé* aux maladies psychiatriques, en commençant par les schizophrénies et les maladies maniaco-dépressives.

24 millions de schizophrènes dans le monde

De telles actions sont notamment nécessaires pour faire évoluer la compréhension d'une pathologie douloureuse, la schizophrénie. «*Incohérent, désorganisé, le patient schizophrène souffre de la perte de son unité psychique*», explique le Pr Jean-Pierre Olié, qui partage avec le Pr Léo la direction du service de santé mentale et de thérapeutique de l'hôpital Sainte-Anne à Paris. Les symptômes de cette maladie chronique sont nombreux et varient d'un sujet à l'autre. «*On distingue les symptômes productifs (angoisses, hallucinations, idées délirantes, etc.), ainsi nommés...*

* L'Organisation mondiale de la santé, dans son rapport sur la santé dans le monde en 2001, dénonce les pathologies mentales comme étant les plus coûteuses du XXI^e siècle pour la société.



Avec le concours du Dr Bruno Giros, directeur de l'unité Inserm U.513, «neurobiologie et psychiatrie», à la faculté de médecine de Créteil.

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

Les neuroleptiques ont été utilisés pour réduire les symptômes de la schizophrénie bien avant de savoir comment ils agissaient. La compréhension de leur mode d'action est à l'origine de l'hypothèse dopaminergique de cette maladie. En effet, les synapses à dopamine, zones d'interconnexion entre neurones, seraient le lieu d'action des neuroleptiques.

Dans le cerveau, les messages nerveux (les informations sensorielles ou les ordres moteurs) sont véhiculés le long des prolongements des neurones grâce à la propagation de signaux de nature électrique. Ils sont transmis de neurone à neurone grâce à des molécules chimiques appelées neuromédiateurs. Parmi eux, la dopamine. Sous l'impulsion d'un message afférent, la dopamine est libérée par le neurone amont (A-1). Sa liaison avec un récepteur spécifique du neurone aval (A-2) induit l'émission d'un message éfférent. La dopamine est ensuite éliminée grâce à un transporteur (A-3). Chez les schizophrènes, tout se passe comme si les messages transmis par la dopamine subissaient une amplification : soit à cause d'un excès de dopamine (B), soit en raison d'un excès de récepteurs (C), soit en conséquence d'une diminution de l'élimination de la dopamine par le transporteur (D), ce qui prolonge l'action du neuromédiateur. C'est en bloquant les récepteurs de la dopamine (E-4) que les neuroleptiques diminuent les symptômes de la schizophrénie.

Aucune preuve biologique n'a pour l'instant permis d'étayer l'hypothèse dopaminergique, mais elle n'en est pas pour autant infirmée. Les outils disponibles pour ces investigations ne permettent qu'une observation indirecte des phénomènes et sont donc peut-être tout simplement inadaptés. De nouvelles hypothèses sont étudiées en parallèle, impliquant d'autres neuromédiateurs : la sérotonine et le glutamate. Les «neuroleptiques atypiques» (ou «antipsychotiques»), qui ont pris le relais des neuroleptiques classiques et provoquent beaucoup moins d'effets secondaires, ont en effet une action à la fois sur les récepteurs de la dopamine et sur ceux de la sérotonine. Quant à l'hypothèse glutamatergique, elle découle d'observations faites chez l'animal et n'a pas encore été vérifiée chez l'homme.

«Un obstacle à la compréhension de la schizophrénie est son hétérogénéité.»

... car ils s'ajoutent à une activité psychique normale ; les symptômes déficitaires (repli sur soi, indifférence affective, etc.), qui correspondent, au contraire, à des comportements qui font défaut ; et, enfin, les symptômes de désorganisation, comme les incohérences de la pensée et du comportement.» Généralement, la schizophrénie débute entre 16 et 30 ans et évolue avant de se stabiliser à des niveaux de gravité très différents. «Chez les patients les plus durement atteints, les trois types de symptômes augmentent en nombre, les privant de toute autonomie. Chez les plus chanceux, une "cicatrisation" s'opère : une vie sociale satisfaisante est possible. Le reste des malades subit toute sa vie une alternance de crises et d'accalmies.» La prise en charge des patients doit associer un aménagement de leurs conditions sociales d'existence, un soutien psychologique et un traitement médicamenteux.

Les médicaments, à l'origine d'hypothèses de travail

Dès les années 1950, des molécules ont été découvertes qui réduisaient les symptômes et avec eux les envies suicidaires menaçant la vie des schizophrènes. Une première piste de recherche est apparue lorsqu'il a été avéré que ces molécules (des neuroleptiques) agissaient sur la dopamine, un médiateur impliqué dans la transmission de messages nerveux dans le cerveau. «Aujourd'hui, l'hypothèse dopaminergique n'est pas infirmée, mais on sait qu'elle ne suffit pas à expliquer la schizophrénie.» (Voir le schéma page 11.)



Plus tard, des antipsychotiques ont été élaborés. Plus efficaces et engendrant moins d'effets secondaires que les neuroleptiques, ils pourraient non seulement effacer les symptômes mais aussi agir sur les causes de la maladie. «Si cet effet thérapeutique est confirmé, il sera peut-être bénéfique de détecter et de traiter précocement les patients afin de prévenir les manifestations pathologiques. Cette deuxième classe médicamenteuse, comme la première, est donc à l'origine d'un grand axe de recherche actuel.»

Des tests comportementaux pour analyser les schizophrénies

Un obstacle à la compréhension de la schizophrénie est son hétérogénéité : les symptômes et la gravité varient beaucoup d'un patient à l'autre. L'une des priorités de la recherche est donc d'établir des sous-groupes homogènes de malades et, pour cela, les tests comportementaux qui évaluent des fonctions cognitives (mémoire, langage, perception des informations sensorielles, etc.), souvent altérées chez les schizophrènes, peuvent s'avérer efficaces. «Ces tests permettent de fournir des marqueurs de la maladie», souligne le Pr Marc Jeannerod, de l'institut des sciences cognitives, à Lyon. C'est le cas, par exemple, du «test de la main», qui révèle des troubles de la reconnaissance de l'action. «Près de la moitié des patients, à un moment donné de leur vie, se croient influencés par une force extérieure et ne savent plus alors qui agit : eux-mêmes ou un autre ? Dans ce test, le patient doit dire si la main qu'il observe sur un écran vidéo est une main étrangère ou la sienne, sachant que les mouvements de sa main sont filmés et retransmis en direct, en alternance avec les images d'une main étrangère.» Ce test est actuellement pratiqué en Hollande, avec un groupe de patients et de sujets à risque (apparentés), dans l'espoir de pouvoir établir un test prédictif et de corrélérer ces données avec celles de la génétique.

Les gènes du développement en cause ?

Les gènes responsables – pas plus que les facteurs environnementaux qui interagissent avec eux et concourent à l'apparition d'une schi-



zophrénie – n'ont pas été identifiés pour l'instant avec précision. Parmi d'autres, une piste de recherche se dessine : «Chez les malades, on trouve plus fréquemment que dans la population générale de petites anomalies morphologiques, de légers retards affectant certaines étapes du développement, comme l'acquisition de la marche et du langage, et de fines anomalies du cerveau», rapporte le Dr Marie-Odile Krebs, chercheur Inserm à l'hôpital Sainte-Anne. Ces observations et le fait que l'apparition de la maladie soit ancrée à une période précise du développement – la maturation pubertaire – pointent du doigt les gènes impliqués lors du développement.»

Les deux pôles de la maniaque-dépression

D'autres troubles psychiatriques suscitent d'importantes recherches. Il s'agit des «maladies maniaco-dépressives» ou des «troubles bipolaires», l'ancienne et la nouvelle dénomination mettant en avant la cyclicité de ces pathologies. «Elles correspondent en effet à une alternance d'épisodes maniaques et d'épisodes dépressifs entrecoupés de périodes indemnes de tout dysfonctionnement psychique», décrit le Dr Chantal Henry, du service universitaire de psychiatrie adulte à l'hôpital

Charles-Perrens de Bordeaux. L'épisode maniaque est caractérisé par une accélération cognitive, une agitation motrice, une augmentation de la motivation, des perturbations somatiques comme la réduction du besoin de sommeil et une humeur parfois euphorique mais le plus souvent mixte : toutes les émotions, positives ou négatives, sont ressenties très fortement.» Au cours de ces épisodes, les conduites dommageables sont fréquentes : le patient peut, par exemple, dépenser son argent de manière inconsidérée ou avoir des aventures sexuelles à risque. «À l'inverse, les épisodes dépressifs se caractérisent par une tristesse, un ralentissement cognitif et moteur, une diminution de la motivation ou encore des perturbations somatiques se traduisant, par exemple, par une diminution de l'appétit.» Ces comportements pathologiques entraînent la désinsertion sociale, professionnelle et familiale du sujet avec, à la clé, un risque majeur : 15% des patients non traités se suicident...

Des stratégies pour lutter contre les troubles bipolaires

Les troubles bipolaires se déclarent généralement entre 20 et 25 ans, mais sont souvent précédés de signes précurseurs, tels que des troubles du comportement chez l'adolescent ...

En chiffres

• 450 millions de personnes dans le monde souffrent de troubles mentaux, du comportement, ou de problèmes psychosociaux liés à l'alcoolisme ou à la toxicomanie.

• 1 personne sur 4 sera atteinte d'un trouble mental à un moment donné de son existence.

• 1% de la population est schizophrène.

• 1% de la population souffre de troubles bipolaires sévères soit, en France, près de 1 million de malades.

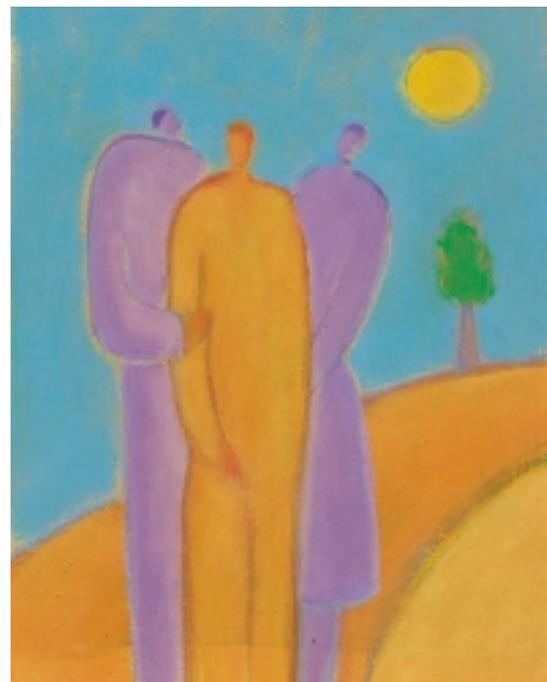
• 1^{re} cause de mortalité chez les moins de 30 ans, le suicide est presque toujours imputable à une pathologie mentale.

• 12 000 personnes se suicident chaque année en France.

• 5 des 10 maladies recensées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dans son rapport sur la santé dans le monde en 2001, comme étant les plus coûteuses en France relèvent de la psychiatrie (il s'agit des schizophrénies, des troubles bipolaires, des troubles dépressifs, des troubles obsessionnels compulsifs et des toxicomanies).

... ou des difficultés scolaires. «Il faut être vigilant, particulièrement chez les sujets jeunes issus de familles à risque (comptant déjà un ou plusieurs membres atteints), constate le Dr Henry. La prise en charge médicale précoce de ces maladies est fondamentale : il y a moyen d'améliorer grandement l'insertion familiale et professionnelle du patient et de le sauver ainsi d'un handicap sévère.» Des thymorégulateurs (médicaments stabilisateurs de l'humeur), pris au long cours, permettent de prévenir les variations d'humeur. Les épisodes dépressifs et maniaques sont, eux, traités de manière ponctuelle, respectivement à l'aide d'antidépresseurs et de neuroleptiques. Il est indispensable d'associer le patient et sa famille à cette thérapeutique, de façon à s'assurer de leur pleine coopération. Ceci passe par l'éducation : un patient averti acceptera mieux sa maladie, saura reconnaître les signes avant-coureurs d'un nouvel épisode et connaîtra les règles primordiales à respecter pour éviter toute rechute. Les proches, s'ils sont informés, comprendront mieux le malade et pourront le soutenir plus efficacement.

«Une étude, dont les résultats ont été présentés à Genève en septembre 2002, montre que les bénéfices d'une telle éducation sont très nets en termes de nombre de rechutes. Ces données devraient convaincre médecins et gouvernants que la société gagnerait beaucoup à voir se constituer de nombreux autres groupes d'éducation, en plus des deux seuls qui existent actuellement, à Bordeaux et à Paris», espère le Dr Henry.



Les progrès de la recherche

Du côté de la pharmacologie, de nouvelles molécules efficaces aux propriétés thymorégulatrices (limitant les variations d'humeur) ont vu le jour, ainsi que des antidépresseurs dont la tolérance est meilleure, révèle le Dr Henry. Du côté de la génétique, même si l'on sait depuis longtemps que la maniaque-dépression naît de la conjonction de facteurs environnementaux et d'un terrain génétique, aucun gène majeur n'a pour l'instant été identifié. La première chose à faire est de démembrer l'hétérogénéité de la maladie en identifiant des sous-groupes de patients plus homogènes du point de vue symptomatique. En particulier, la mise en évidence de maladies maniaque-dépressives à début précoce, qui sont des formes plus familiales, rend plus aisée l'identification de facteurs de vulnérabilité génétique. Il serait bon aussi d'identifier des marqueurs cliniques de vulnérabilité, c'est-à-dire des signes cliniques (cognitifs, électrophysiologiques ou autres) permettant de distinguer, parmi les membres de la famille d'un malade, ceux qui partagent avec lui la vulnérabilité génétique (sans pour autant avoir développé la maladie).»

«À partir de là, les généticiens pourront rechercher dans les familles les similarités génétiques que partagent malades et collatéraux prédisposés. La science a donc besoin de l'aide des patients et de leurs familles. De leur coopération dépend la vitesse de progression de la recherche», conclut le Dr Henry. ■

Diagnostic, thérapeutique : de graves faiblesses

C'est souvent huit ans après le premier accès pathologique et après avoir consulté en moyenne trois médecins que le patient maniaque-dépressif voit enfin poser le diagnostic de sa maladie. À la décharge des professionnels de la santé, cette pathologie est très hétérogène et donc difficile à repérer : il en existe deux types principaux, qui diffèrent par leur sévérité, mais d'autres facteurs sources de diversité interviennent, comme la personnalité du patient, la consommation de drogue et le contexte (séparation, deuil, déménagement, etc.) dans lequel le sujet évolue au moment de la consultation. D'après le Dr Henry, développer des formations spécifiques pour les médecins généralistes, les psychiatres et les psychologues, des consultations de dépistage ainsi que des unités de soins spécialisés, au fait des dernières avancées thérapeutiques et propices aux activités de recherche, favoriserait une diminution des coûts engendrés par la maniaque-dépression pour la société.

L'éthique de la recherche en psychiatrie

En psychiatrie, comme dans tout autre domaine, la recherche, quand elle s'appuie sur la collaboration de malades ou de parents de malades, se doit de respecter les règles de la bioéthique. Deux notions clés : information du sujet et obtention de son consentement éclairé. Sont-elles compatibles avec les troubles mentaux ?

L'avis du **Pr Anne Fagot-Largeault**, psychiatre attachée à l'hôpital Henri-Mondor (Créteil) et professeur au Collège de France (Paris), coauteur avec Daniel Andler et Bertrand Saint-Sernin de «Philosophie des sciences» (Gallimard).

Quelle qu'en soit la forme (accepter qu'un entretien soit enregistré, se soumettre à un test diagnostique, essayer un nouveau médicament, etc.), toute demande de participation à une recherche faite à un individu doit s'accompagner d'une explication claire et accessible sur le déroulement et le but de l'étude, à la suite de laquelle l'individu donne, s'il le souhaite, son accord explicite.

La plupart des patients psychiatriques sont capables de comprendre l'acte de recherche pour lequel on requiert leur concours et sont donc aptes à donner leur consentement libre et éclairé. Bien sûr, ce n'est pas le cas des sujets en état d'incapacité durable. La décision d'inclure un tel malade dans un protocole de recherche appartient alors à l'autorité de tutelle sous laquelle il a été placé. Mais quand il s'agit, par exemple, d'un patient souffrant de troubles bipolaires, ses facultés d'analyse et de jugement, intactes au cours de ses périodes de rémission, lui permettent de prendre une décision en toute connaissance de cause.

Certaines maladies psychiatriques pourraient néanmoins nécessiter un aménagement du formulaire d'adhésion à un protocole de recherche. Si un consentement libre et éclairé est nécessaire, il n'est jamais suffisant : le sujet inclus dans une étude est libre d'interrompre sa participation à tout moment. Or, ne risque-t-on pas de voir le patient schizophrène ou maniaque-dépressif se rétracter au cours d'une période de crise, imposant la suspension de sa contribution à la recherche, et le regretter une fois revenu à son bon sens ordinaire ? La solution à ce problème pourrait venir d'un contrat de type Ulysse : l'idée est que le patient, quand il est en pleine possession de ses moyens, consente à être maintenu dans le programme de recherche en dépit des récriminations qu'il sera susceptible d'émettre pendant les périodes de crise et désigne une personne responsable à qui il appartiendra de demander l'arrêt de l'essai à sa place si elle le juge nécessaire.

Autre point délicat spécifique de la recherche en psychiatrie : la plupart des investigations visent à déceler les origines génétiques de ces maladies, à identifier les processus neurologiques en jeu, à mettre au point des techniques diagnostiques, etc. Les fruits de ces études profitent donc rarement aux patients participant aux protocoles. Recruter des volontaires dans ces conditions n'est pas aisé. Il est toutefois, bien sûr, impératif de prévenir les candidats avec honnêteté de l'absence de bénéfices immédiats. Quoi qu'il en soit, peu de problèmes d'éthique émergent de la recherche française en psychiatrie..., tout simplement en raison du très faible nombre d'études menées sur ces maladies !

« Certaines maladies psychiatriques pourraient nécessiter un aménagement du formulaire d'adhésion à un protocole de recherche. »

Avec le concours du Pr Marion Leboyer, service de psychiatrie adulte de l'hôpital Albert-Chenevier et du CHU Henri-Mondor (Créteil), et du Pr Bernard Mazoyer, directeur du groupe d'imagerie neurofonctionnelle, universités de Caen et Paris-V.

Deux domaines de recherche prometteurs

Schizophrénies et troubles bipolaires ont une composante héréditaire et, comme toute maladie psychiatrique, sont des maladies du cerveau, un organe difficile à explorer. D'où la nécessité de mener des recherches sur les fronts de la génétique et de l'imagerie cérébrale.

Un individu pris au hasard dans la population générale présente un risque de 1% d'être schizophrène. Mais s'il a un jumeau monozygote (possédant le même patrimoine génétique) qui souffre de schizophrénie, alors son risque s'élève à 65%.

Identifier les gènes responsables

Des valeurs similaires s'appliquent aux troubles bipolaires. «Ces chiffres prouvent que des facteurs génétiques interviennent dans ces maladies, commente le Pr Marion Leboyer. L'importance du développement actuel des recherches en psychiatrie génétique

est donc pleinement justifiée!» De nombreux bénéfices sont attendus, à plus ou moins court terme, des investigations menées dans ce domaine et, pour commencer, un allègement de la souffrance des patients et de leurs familles par la modification de la perception sociale de ces maladies. «Démontrer qu'il existe des bases génétiques, donc biologiques, aux maladies mentales légitime la nécessité d'un traitement médicamenteux et rend ces maladies plus acceptables; reste à divulguer cette information auprès du grand public.» La génétique devrait aussi rendre possible une catégorisation plus

fine des maladies psychiatriques. En effet, sous le terme de schizophrénie sont par exemple actuellement regroupées de nombreuses formes cliniques différentes qui n'ont pas le même pronostic, ne nécessitent donc pas la même prise en charge et n'ont probablement pas la même origine. La reconnaissance de ces formes cliniques devrait aider à l'identification des facteurs de vulnérabilité génétique sous-jacents. Enfin, c'est à partir d'une meilleure compréhension de la génétique et des mécanismes neurobiologiques de ces pathologies mentales que de nouveaux traitements pharmacologiques plus ciblés pourront voir le jour. «Il est notamment possible d'envisager une future prescription personnalisée, basée sur la prédiction de la qualité de réponse et de la tolérance du patient vis-à-vis de telle molécule d'après son patrimoine génétique. C'est ce qu'on appelle la pharmacogénétique.» «Pour atteindre ces buts, nous avons tout autant besoin de financements que de la collaboration de malades et de parents de malades. Sans la participation

«Démontrer qu'il existe des bases génétiques aux maladies mentales légitime la nécessité d'un traitement médicamenteux.»



Marion Leboyer (la 3^e au 1^{er} rang) et son équipe cherchent des réponses génétiques aux problèmes posés par les maladies du cerveau.

des familles aux recherches, impossible de mener quelque étude que ce soit», conclut le Pr Leboyer.

Observer l'activité du cerveau in vivo

Quand on parle d'imagerie médicale, on pense en premier lieu au rôle des techniques telles que la radiologie, l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans l'établissement de diagnostics. Mais ces différents outils sont utilisés à d'autres fins, et en particulier en recherche. «Ils peuvent en effet s'avérer utiles

pour mettre en évidence une corrélation entre une caractéristique biologique et un symptôme et ainsi suggérer une relation de cause à effet entre eux», indique le Pr Bernard Mazoyer, qui dirige le groupe d'imagerie neurofonctionnelle (CNRS, CEA, universités de Caen et de Paris-V). «Dans le domaine des maladies mentales, certains laboratoires s'attachent à détecter des anomalies morphologiques dans le cerveau des patients pour identifier les structures mises en jeu dans la maladie»,

poursuit le Pr Mazoyer. Pour cela, on fait appel à l'imagerie anatomique, effective depuis plus de vingt ans. «C'est ainsi qu'a été découverte, en 1999, aux États-Unis, une altération morphologique dans le cervelet des autistes.» D'autres équipes tentent d'élucider le fonctionnement cérébral à l'aide de l'imagerie fonctionnelle, opérationnelle en France depuis seulement six ou sept ans. «Pour avoir une idée de l'activité de chacune des régions du cerveau, il est par exemple possible de mesurer localement les variations

de débit sanguin grâce à l'IRM fonctionnelle. Effectuer ces mesures chez des patients schizophrènes en train de réaliser un exercice mettant en jeu le langage devrait permettre de pointer la ou les régions du cerveau en cause dans les troubles du langage.» Parce que l'imagerie fonctionnelle en est à ses débuts, peu de résultats se dégagent encore des observations faites par les nombreuses équipes de recherche qui s'y intéressent. Le temps permettra d'affiner ces techniques et d'acquérir l'expérience indispensable. ■



En plus de son service de psychiatrie adulte, l'hôpital Albert-Chenevier accueille l'équipe de chercheurs de Marion Leboyer.

Vivre la maniaque-dépression au quotidien

De la même manière qu'il faut, en plus d'un terrain génétique favorable, la survenue de facteurs environnementaux pour déclencher une maniaque-dépression, les épisodes pathologiques sont amorcés et aggravés par des événements extérieurs. Connaître sa maladie, c'est avoir les moyens de raréfier ou d'atténuer ses manifestations; connaître la maladie de son proche, c'est pouvoir lui apporter une assistance efficace.

Adresses utiles

• **Argos 2001**
Association
d'aide aux personnes
atteintes de troubles
bipolaires
et à leur entourage
38, rue de La-Tour-
d'Auvergne - BP 132
75422 Paris Cedex 09
Tél. : 01 69 24 2290
<http://argos.2001.free.fr>

• **France-Dépression**
Association française
contre la dépression
et la maladie maniaque-
dépressive
4, rue Vigée-Lebrun
75015 Paris
Tél. : 01 40 61 0566

• **Unafam**
Union nationale
des amis et familles
de malades mentaux
12, villa Compoint
75017 Paris
Tél. : 01 53 06 3043
www.unafam.org

Hygiène de vie

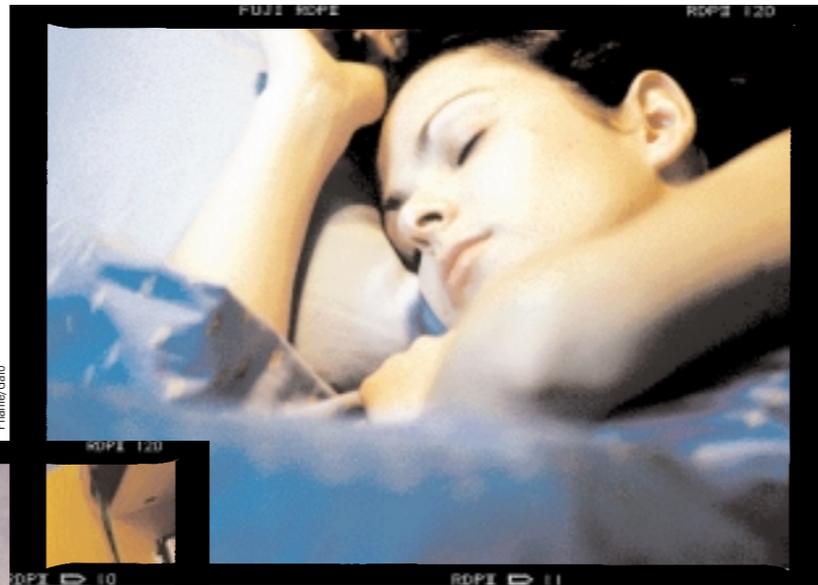
Oui à la régularité, non aux excitants

L'objectif est de limiter les risques de rechutes «spontanées» non liées aux événements traumatisants inévitables (difficultés financières, deuil, etc.), en éliminant les causes de stress sur lesquelles il est possible d'agir. Il est donc préconisé de dormir suffisamment, de tenir compte de la fatigue, qui est un signal d'alarme contre le surmenage, et d'avoir des activités régulières dont le rythme soit en accord avec ses fonctions biologiques. Les excitants comme l'alcool et les drogues (cannabis, amphétamines, etc.) sont à proscrire.

Vie professionnelle

Fuir le surmenage

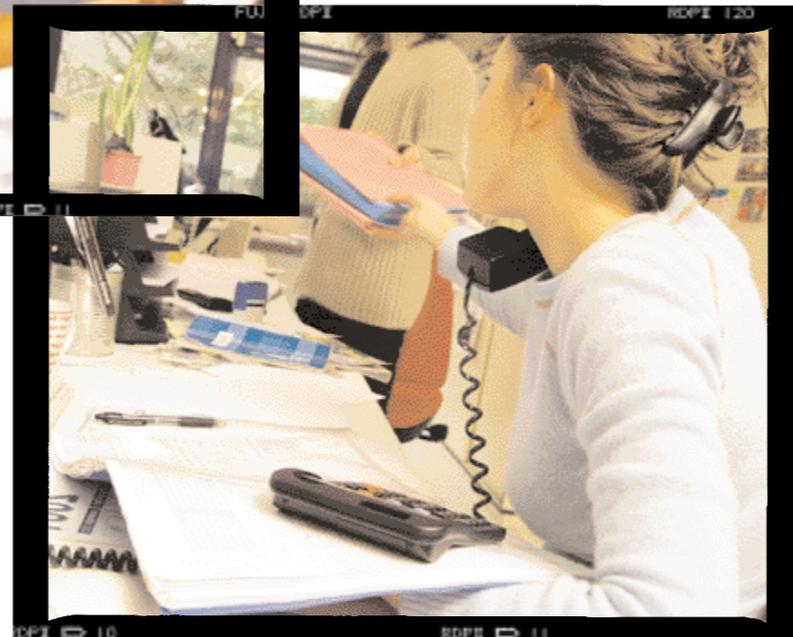
La pression professionnelle est un facteur déclenchant d'épisodes pathologiques. L'idéal pour le sujet maniaque-dépressif est d'éviter les à-coups de travail, de ponctuer sa journée de pauses réparatrices et de préserver ses temps de sommeil et de loisirs. Quand c'est impossible, il est parfois nécessaire d'abandonner temporairement ou définitivement son métier. Si le malade est étudiant, le surmenage et le stress liés aux examens ne doivent pas le faire renoncer à une future carrière professionnelle : la poursuite des études est souvent possible grâce à un suivi psychothérapeutique.



Phanie/Gam



BSIP/Laurent/Coville



BSIP/Laurent/Garnier

Médication

Ne jamais interrompre son traitement de fond

Des médicaments existent pour réguler les troubles de l'humeur. Certains doivent être pris à vie ou pendant des périodes prolongées, sous peine de rechute. D'autres, donnés ponctuellement pour contrecarrer un épisode dépressif, par exemple, doivent voir leur posologie ajustée avec précision, car un surdosage risque de libérer le patient de sa dépression pour mieux le précipiter vers un épisode maniaque. De nouvelles molécules plus efficaces sont régulièrement découvertes : se faire suivre par un psychiatre à même de connaître les dernières avancées de la recherche et respecter ses prescriptions, c'est mettre toutes les chances de son côté.

A éviter

Les petits stress de tous les jours

Des situations anxiogènes sont dissimulées dans tous les actes de la vie quotidienne. En faire l'inventaire permet de se soustraire au plus grand nombre d'entre elles. Il est ainsi recommandé d'éviter les films, les livres, la musique et les émissions qui peuvent être sources d'angoisses; d'éviter les moments de solitude, au cours desquels les pensées négatives risquent de prendre le dessus; de connaître ses limites et d'avoir des objectifs réalistes; de se fixer des priorités et de ne pas tout remettre au lendemain. Enfin, il est sage de ne pas prendre de décisions importantes au cours des épisodes maniaques et dépressifs.

• **CHU de Caen**
Réunions d'information
et consultations
spécialisées
sur la schizophrénie
Pr Sonia Dollfus
Centre Esquirol
CHU de Caen
14000 Caen
Tél. : 02 31 06 44 28

• **Hôpital
Charles-Perrens**
Consultations
spécialisées sur les
troubles bipolaires
Dr Chantal Henry
Service de psychiatrie
adulte
121, rue de la Béchade
33076 Bordeaux Cedex
Tél. : 05 56 56 34 47

• **Hôpital Sainte-Anne**
Réunions d'information
sur les troubles
bipolaires
Dr Christian Gay
Service de santé
mentale
et de thérapeutique
1, rue Cabanis
75014 Paris
Tél. : 01 45 65 81 50

• **Hôpital
Albert-Chenevier**
Consultations
spécialisées
sur les troubles
bipolaires
Pr Marion Leboyer
Service de psychiatrie
adulte
40, rue de Mesly
Créteil 94000
Tél. : 01 49 81 30 51

• **Schizo?... Oui!**
17, allée Louise-Labé
75019 Paris
Tél. : 01 42 08 03 44

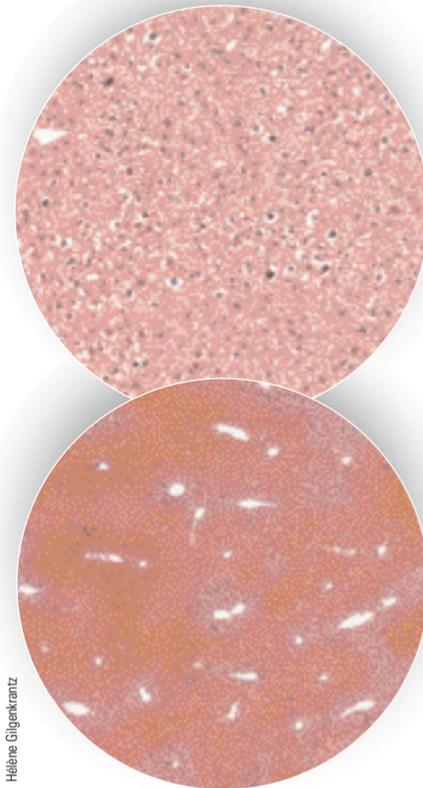


Vos dons jouent un rôle capital dans l'avancement des travaux de recherche médicale. Explorer de nouvelles pistes de recherche, multiplier les échanges entre les disciplines et les chercheurs, déceler plus précocement certaines pathologies graves pour mettre en place plus rapidement les traitements, découvrir la meilleure prise en charge diagnostique puis thérapeutique..., tels sont les principaux objectifs que s'est fixés la Fondation pour la Recherche Médicale en multipliant ses programmes. Cette rubrique « Vos dons en action » présente quelques exemples des 700 projets que vous soutenez chaque année à travers la Fondation.

Des souris à foie humanisé pour étudier les hépatites

L'hépatite fulminante est une maladie qui entraîne une destruction aiguë des cellules du foie secondaire à une intoxication médicamenteuse, chimique ou à une infection par un virus, tel que ceux de l'hépatite B ou C. La transplantation hépatique en urgence est le seul traitement actuellement efficace, mais cette solution présente ses limites, au premier rang desquelles la pénurie de donneurs. Des traitements basés sur la régénération et la transplantation de cellules hépatiques pourraient constituer une alternative, mais leur développement nécessite la mise en place d'un modèle animal d'hépatite fulminante. Le Dr Hélène Gilgenkrantz, à l'Institut Cochin (Paris), et Aurélie Lafanechère, jeune médecin spécialisé en réanimation, qui vient d'obtenir une bourse d'un an de la Fondation pour la Recherche Médicale, veulent utiliser les propriétés d'une protéine connue pour être impliquée dans la mort cellulaire : la caspase 3. Cette protéine n'est active que lorsqu'elle forme des complexes dans lesquels

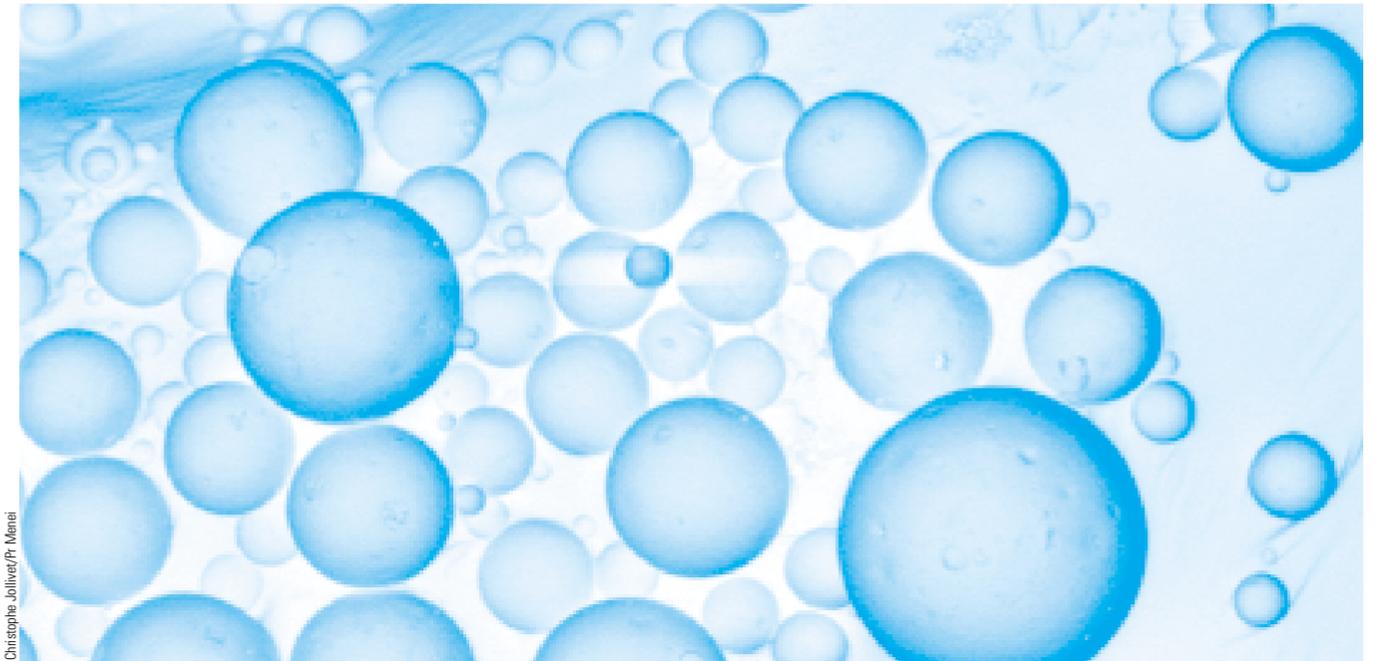
deux molécules de caspase sont associées. En utilisant des souris transgéniques qui expriment la caspase 3 dans le foie, il est possible de déclencher la mort des cellules hépatiques et la destruction de la majeure partie du foie. C'est en administrant à ces animaux une molécule spécifique que l'on induit l'activation de la caspase 3. On peut ainsi, chez ces animaux, reproduire ce qui se passe lors d'une hépatite fulminante. Ce modèle va aussi permettre de tester comment les hépatocytes (cellules du foie) peuvent se régénérer et d'évaluer l'efficacité de la transplantation d'hépatocytes de souris en cas de destruction hépatique. L'autre avantage de ce modèle est qu'il peut permettre de transplanter des hépatocytes humains chez la souris, créant un véritable modèle de foie humanisé, et d'étudier ainsi ce qui se passe dans le cas d'une infection par le virus de l'hépatite. Reste à comprendre pourquoi seulement 70% à 80% des cellules hépatiques meurent : cela permettrait d'obtenir, à terme, des souris dont 100% des cellules seraient sensibles à des produits spécifiques. Un des



En haut, histologie normale d'un foie de souris avant injection d'une molécule de liaison. En bas, la molécule induit l'activation de la caspase 3, qui déclenche la mort des cellules hépatiques.

principaux objectifs sera d'obtenir des souris dont les cellules du foie sont remplacées par des cellules de foie humain, afin d'étudier les infections par les virus B et C, lesquels ne peuvent infecter que les cellules hépatiques humaines.

Microparticules contre maladie de Parkinson



Des microsphères biodégradables sont implantées dans des régions précises du cerveau, au contact des neurones à dopamine. Ces microsphères libèrent alors de façon prolongée et programmée des facteurs de croissance qui vont stimuler la repousse de ces neurones.

Pour traiter cette maladie du système nerveux central qui touche en France près d'une personne sur quatre cents, il n'existe pour le moment que des traitements dits « symptomatiques », notamment la L-Dopa ou la stimulation électrique profonde. S'ils sont efficaces sur certains symptômes – tremblements incessants, hypertonie musculaire des membres, aspect figé de la mimique –, ils ne stoppent pas la destruction progressive des neurones produisant la dopamine. Or, c'est pourtant la mort progressive de ces cellules qui est à l'origine même de la maladie. La recherche d'un traitement luttant contre cette dégénérescence neuronale est l'un des grands défis de la recherche médicale du XXI^e siècle. Soutenu par vos dons, Christophe Jollivet étudie actuellement une solution thérapeutique qui semble

très prometteuse dans un proche avenir, sous la direction du Pr Philippe Menei*, neuro-chirurgien au CHU d'Angers. « L'idée est d'utiliser des microsphères biodégradables libérant de façon prolongée et programmée des facteurs de croissance qui vont stimuler la repousse des neurones », explique le Pr Menei. Selon une technique chirurgicale appelée stéréotaxie, il est possible de les planter directement dans des régions précises du cerveau, au contact des neurones à dopamine. Nous avons déjà observé au cours d'expérimentations chez la souris et le rat "parkinsoniens" que l'injection de ces microsphères contenant des facteurs de croissance se traduit chez certains animaux par une amélioration des troubles moteurs et une régénération des prolongements des neurones. Des résultats encourageants, certes, mais qui restent à confirmer avant d'envisager une quelconque

La nouveauté de ces recherches vient des microsphères

application chez l'homme. Pour l'heure, il faut perfectionner ces microsphères. En réalité, l'originalité des travaux des chercheurs angevins ne réside pas véritablement dans l'utilisation des facteurs de croissance. La nouveauté vient des microsphères. « On sait depuis maintenant une dizaine d'années que des facteurs de croissance tels que le GDNF (glial cell derived neurotrophic factor) sont capables de stimuler la repousse des neurones dopaminergiques, mais la difficulté est de trouver le moyen d'amener cette molécule fragile au sein du cerveau des patients », rapporte le Pr Menei. Jusqu'à présent, personne n'avait encore testé la solution des microsphères. C'est aujourd'hui chose faite. Et surtout, cette nouvelle piste thérapeutique pourrait arriver rapidement au stade d'essai thérapeutique chez l'homme.

* En collaboration avec l'Inserm ERIT-M 0104 du Pr Jean-Pierre Benoit.

Améliorer le traitement des hallucinations auditives

De 50% à 70% des patients schizophrènes souffrent d'hallucinations acoustico-verbales (ils «entendent» des voix ou d'autres bruits). Ces hallucinations peuvent parfois être traitées par des médicaments, mais nombre d'entre elles sont résistantes aux traitements et deviennent chroniques. Elles constituent alors un handicap important puisqu'elles peuvent conduire, en particulier, à une désinsertion professionnelle.

La stimulation magnétique transcrânienne

Soutenue par la Fondation pour la Recherche Médicale, une jeune chercheuse, Marion Plaze, a choisi de développer une approche innovante dans le traitement de ces hallucinations auditives. Sous la direction du Dr Jean-Luc Martinot, elle mène au laboratoire d'«Imagerie cérébrale

en psychiatrie» (1), au sein du service hospitalier Frédéric-Joliot, à Orsay, des travaux sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne, ou TMS (utilisant une sonde qui génère un champ magnétique basse fréquence, positionnée à la surface du crâne, afin de stimuler des zones cérébrales choisies), pour débarrasser les patients de ces «fausses perceptions». À l'origine, la TMS est une technique d'investigation du système nerveux. Mais elle possède, en applications répétées, un potentiel thérapeutique, notamment en psychiatrie, puisque des études menées chez l'animal ont montré que la TMS répétée modifiait la libération de neuromédiateurs tels que la sérotonine (impliquée dans la dépression) ou la dopamine (impliquée dans la schizophrénie).

Des résultats hétérogènes

Des premiers résultats encourageants chez des patients schizophrènes souffrant d'hallucinations ont été rapportés en l'an 2000 par des scientifiques américains (2). Ils avaient appliqué la TMS en regard de la région temporo-pariétale gauche, une zone cérébrale que plusieurs études techniques d'imagerie, notamment l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

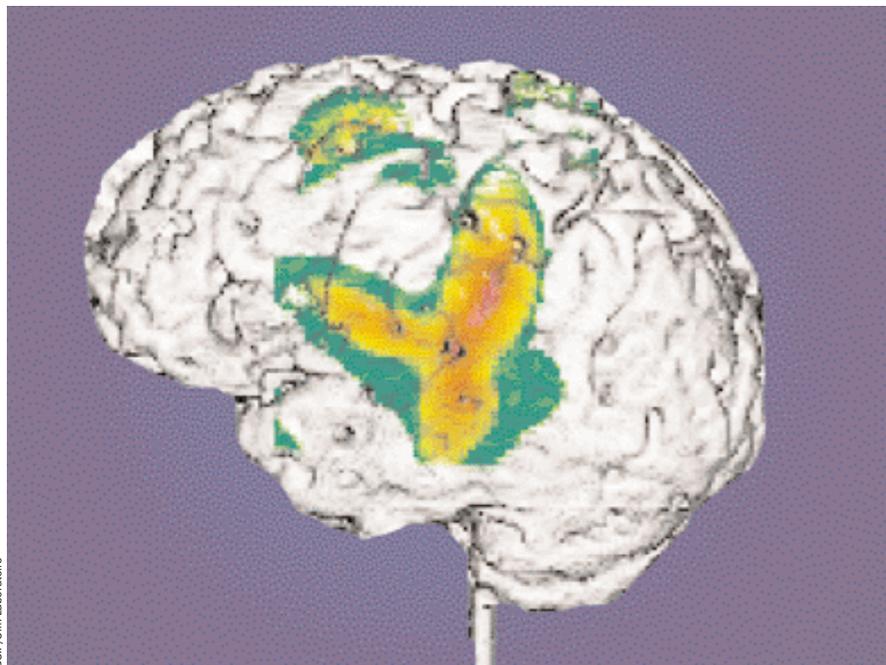
Ne plus entendre de voix virtuelles

(IRMf), ont associée à la perception des hallucinations auditives. Les résultats obtenus, cependant, n'étaient pas homogènes, ce qui s'explique en partie par le fait que les chercheurs avaient localisé la région temporo-pariétale de façon empirique, à partir de repères anatomiques arbitraires.

À chacun sa géographie cérébrale du langage

Or, il est de plus en plus établi que les zones cérébrales impliquées dans la compréhension du langage peuvent varier d'un sujet à l'autre. D'où l'idée d'utiliser l'IRMf pour guider la sonde de stimulation de la TMS. «Les informations apportées par l'IRMf sur la localisation individuelle des régions impliquées dans la compréhension du langage, et donc dans la génération des hallucinations acoustico-verbales, devraient permettre d'en moduler l'activité fonctionnelle au moyen de la TMS», explique Marion Plaze. Les patients seront répartis en deux groupes, l'un recevant un traitement par TMS active, l'autre par un dispositif factice. Après dix jours de tests, il s'agira d'évaluer si les hallucinations sont atténuées par le traitement.

1. ERM 0205 Inserm - CEA
2. Hoffman et al., Lancet 2000.



Cette image par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) du cerveau montre, à un instant donné, son activité pendant une tâche de répétition de mots.

À la recherche de biomatériaux pour l'appareil cardio-vasculaire

Les prothèses destinées à l'appareil circulatoire – valves cardiaques, cœurs artificiels, stimulateurs cardiaques, endoprothèses vasculaires... – connaissent un essor important, permettant de spectaculaires avancées de la médecine cardio-vasculaire. À la clé de ce succès, le développement de nouveaux biomatériaux, c'est-à-dire de matériaux destinés à interagir avec les systèmes biologiques. Ces matériaux, dits biocompatibles, peuvent être d'origine naturelle mais sont, la plupart du temps, synthétisés en laboratoire à partir de l'observation de composants présents dans la nature (biomimétisme). Grâce aux progrès de la chimie et de la biologie, leurs performances ne cessent de s'améliorer, ouvrant la voie à de nouvelles applications. Un enjeu essentiel...

Élaboration de polymères complexes

La Fondation pour la Recherche Médicale a donc choisi de soutenir le laboratoire Inserm de bio-ingénierie des polymères cardio-vasculaires*, créé en janvier 2002, en finançant l'acquisition de deux nouveaux instruments destinés à la caractérisation des composés innovants. L'équipe dirigée par le Dr Didier Letourneur s'intéresse tout particulièrement à des polymères composés de sucres complexes eux-mêmes formés par la répétition d'éléments appelés structures saccharidiques. «À l'état naturel, ces structures sont impliquées dans de très nombreux processus biologiques de reconnaissance, en particulier au niveau cardio-vasculaire», explique le Dr Letourneur. Certains polymères



Le Dr Letourneur (au centre) et son équipe se tournent vers l'élaboration de biomatériaux susceptibles d'être implantés dans l'organisme, et cela sans rejet.

mis au point dans son laboratoire sont des composés solubles dont un fragment est copié sur des sites spécifiques de molécules actives de l'organisme (enzymes intervenant dans la coagulation, récepteurs logés dans la membrane de cellules vasculaires ou bien encore protéines de la matrice qui baigne les cellules) et impliqués dans les interactions biologiques. Le laboratoire élabore aussi des composés insolubilisés se présentant sous la forme d'hydrogels et pouvant être implantés dans l'organisme.

Propriétés biologiques et thérapeutiques

Ressemblant à des tissus mous, ces hydrogels peuvent servir de support à la culture de cellules pour l'ingénierie tissulaire, par exemple pour reconstruire

un morceau de vaisseau. Ils peuvent aussi délivrer des principes actifs dans l'organisme, ou encore être fixés à la surface de biomatériaux, notamment pour éviter leur rejet. L'objectif principal de ces travaux est de doter les polymères de propriétés biologiques spécifiques et d'en valider les propriétés thérapeutiques. Le spectrophotomètre acquis grâce à l'aide de la FRM permet, notamment, de préciser la composition chimique des biomatériaux, en préalable à leur développement industriel. Grâce, entre autres, à cet instrument, de nouveaux médicaments et biomatériaux pour le génie tissulaire pourraient rapidement voir le jour.

*Au CHU Xavier-Bichat et affilié aux universités Paris-XIII et Paris-VII.

Neutraliser l'agent de la tuberculose

Environ un tiers de la population mondiale est infecté par *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent de la tuberculose. Cependant, bien souvent, l'infection n'entraîne aucune maladie : durant cet état de «latence clinique», le germe se cache dans des cellules clés de notre organisme appelées macrophages. Ces cellules sont habituellement chargées d'éliminer tout corps étranger qui pourrait nuire à notre santé.

Comprendre l'état de latence clinique

Dans le cas de la tuberculose, on sait que les macrophages n'arrivent pas toujours à éliminer les bacilles tuberculeux, et parviennent seulement à les conserver dans un état latent, grâce à leur association, sous forme d'agrégats, appelés granulomes, avec d'autres

cellules sanguines. Si, en général, les individus infectés présentent un état de latence clinique persistant toute leur vie, la maladie se manifeste cependant chez 5% à 10% d'entre eux. Quel est le déclic de la réactivation de l'infection? Quels sont les mécanismes de mise en place et de maintien de la phase latente de la maladie? Soutenu par vos dons, le Dr Frédéric Altare, qui vient de créer une équipe de recherche à Toulouse (IPBS, CNRS UMR 5089), cherche à percer ce mystère : «Pour cela, nous étudions ce qu'il se passe dans le granulome, explique le Dr Altare. Il s'agit de savoir comment les différentes cellules de l'agrégat se comportent avec les macrophages renfermant la bactérie. L'hypothèse est que, pendant la phase de latence, certaines molécules, qu'il reste

à identifier, permettent aux cellules de coopérer entre elles pour empêcher la bactérie de s'échapper des macrophages et ainsi de se multiplier pour provoquer la maladie.»

Le germe se cache dans des cellules appelées macrophages

Des granulomes dans des tubes à essai

Pour l'heure, Frédéric Altare et ses collègues ont déjà réussi à recréer artificiellement des granulomes *in vitro*, c'est-à-dire dans

des tubes à essai, à partir de cellules sanguines de donneurs sains. «L'idée est maintenant de définir dans quel ordre les différentes cellules sont mises à contribution pour réagir à l'infection bactérienne; pourquoi n'arrivent-elles, au mieux, qu'à maintenir un état de latence clinique, et pourquoi, dans certains cas, sont-elles "débordées" et laissent-elles échapper les bacilles tuberculeux? L'étape suivante consistera à recréer des granulomes à partir de cellules sanguines de malades, afin d'examiner s'il n'y manque pas un type de cellule ou un groupe de molécules par rapport aux granulomes des donneurs sains, ce qui expliquerait pourquoi la maladie se déclare.»

Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques

Pour étudier les molécules impliquées dans ces mécanismes, les scientifiques vont s'intéresser aux gènes qui les codent. «À l'aide d'une puce à ADN (un outil sophistiqué permettant de suivre l'expression de certains gènes), l'objectif suivant sera d'identifier, au sein des cellules composant les granulomes, les molécules impliquées dans la réaction contre les bacilles tuberculeux, afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques qui aideront à la destruction de ces derniers par les cellules du granulome», rapporte Frédéric Altare. Un défi ambitieux mais capital pour mieux comprendre le processus infectieux de la tuberculose.



Frédéric Altare, avec deux membres de son équipe, dans la salle de culture cellulaire dans laquelle ils ont mis au point le modèle de granulomes *in vitro*.

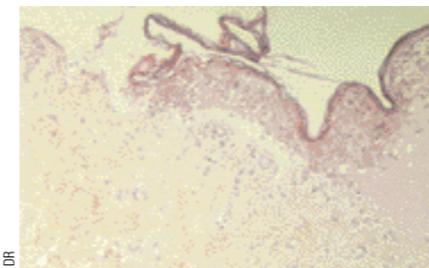
Maladie rare : syndrome de Lyell

Comprendre une forme grave d'allergie médicamenteuse

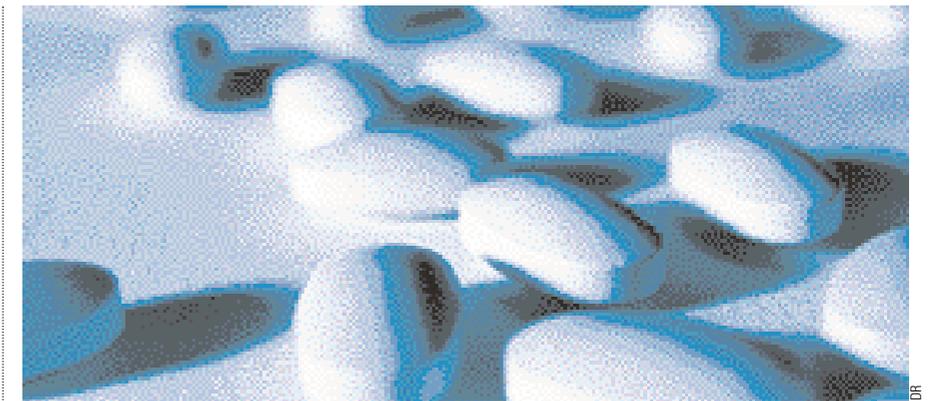
Certains médicaments (sulfamides, barbituriques...) peuvent induire une réaction allergique extrêmement sévère conduisant à la destruction des cellules de l'épiderme appelées kératinocytes. Cette réaction, nommée syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (TEN), est une maladie extrêmement rare. Elle débute par une éruption cutanée, suivie par l'apparition de bulles remplies de liquide. Rapidement, ces bulles confluent, induisant un décollement brutal et étendu de l'épiderme. La peau du patient ressemble à celle d'un grand brûlé. Ses muqueuses (yeux, pharynx, œsophage...) sont aussi atteintes. De surcroît, le patient présente une fièvre supérieure à 39 °C et paraît prostré. D'autres complications (diminution des constituants du sang, insuffisance rénale, insuffisance hépatique) viennent aggraver son état.

Des cellules immunitaires cytotoxiques

Comprendre les mécanismes immunologiques en cause est une étape préalable indispensable



Mort cellulaire massive : l'épiderme se détache d'un derme presque normal.



La prise de certains médicaments induit chez des personnes à risque une réaction allergique extrêmement sévère appelée syndrome de Lyell.

à la mise au point de traitements efficaces dans cette maladie au pronostic sévère dont la mortalité reste très élevée : près de 30% si des troubles de la circulation du sang ou des surinfections s'installent. C'est l'un des axes de recherche de l'unité 448 de l'Inserm, «Différenciation, interaction, activation, migration des sous-populations lymphocytaires humaines», dirigée par le Dr Laurence Boumsell, à la faculté de médecine de Créteil. Des travaux menés dans cette unité ont déjà démontré que le liquide des bulles (prélevé par simple ponction) contient des cellules immunitaires particulières, les lymphocytes T8, encore appelés cytotoxiques, car leur rôle dans l'organisme est d'éliminer des cellules indésirables (par exemple infectées par un virus). La Fondation pour la Recherche Médicale soutient Amal Nassif*, dans le cadre de sa thèse, dirigée par le Pr Jean-Claude Roujeau,

pour ses travaux de recherche sur les caractéristiques de ces lymphocytes T8. «Nous avons montré que les cellules contenues dans le liquide des bulles exercent une activité cytotoxique seulement en présence du médicament responsable de la réaction allergique», explique-t-elle. Par ailleurs, des molécules présentes à la surface des lymphocytes ont pu être caractérisées, et des messagers chimiques appartenant à la famille des cytokines (TNF alpha, Fas-Ligand) seraient impliqués dans cette réaction. Ces cytokines sont en partie produites par les kératinocytes. Décrypter tous ces mécanismes devrait avoir un retentissement important en santé publique, du fait de la gravité de ces accidents et de leur impact considérable sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques des médicaments.

* Dans le cadre du partenariat avec la Fondation Groupama sur les maladies rares (voir p. 35).

Maladie rare : dystonie primaire généralisée

Un «pacemaker» contre la dystonie généralisée

Des neurologues français des Hospices civils de Lyon (hôpital neurologique Pierre-Wertheimer) et du CHU de Grenoble viennent d'élucider les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale, traitement de choix dans la dystonie généralisée, une maladie du mouvement.

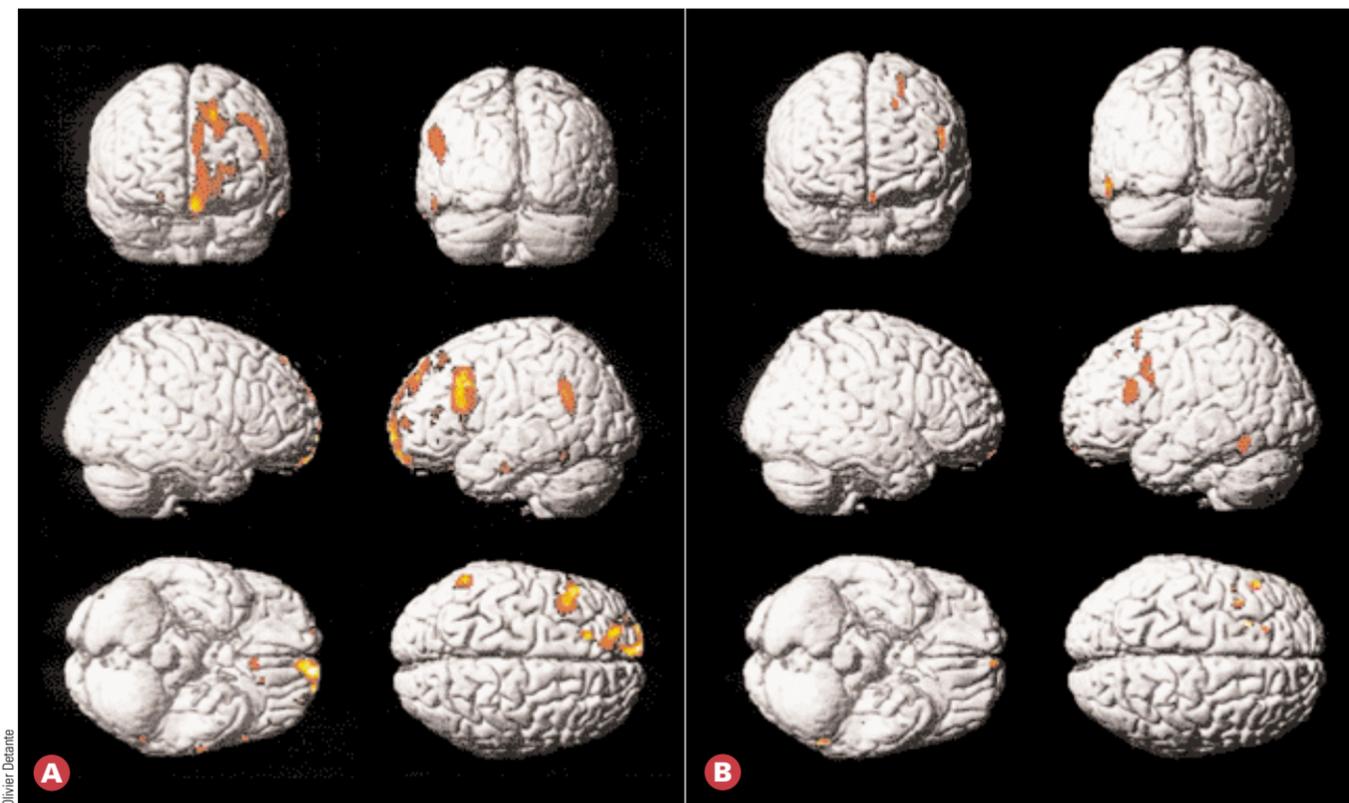
Tout commence vers l'âge de 4 ou 5 ans, par des crampes dans les mains ou dans les jambes. À l'école, l'enfant présente très vite des difficultés pour écrire. Les activités physiques et sportives deviennent pour lui un véritable calvaire. Avec le temps, la maladie s'intensifie et se généralise, menant le jeune patient dans un fauteuil roulant vers l'âge de 10 à 15 ans. Le décès peut survenir quelques années plus tard, à la suite d'un état grabataire et de troubles de la déglutition dus au dysfonctionnement du larynx. Sombre affection. Telle est la dystonie primaire généralisée, maladie du mouvement d'origine génétique et non héréditaire, qui touche en France

près de 1 500 personnes. À distinguer toutefois des dystonies focales, beaucoup moins invalidantes, telles que la crampe de l'écrivain ou les torticolis.

Méthode particulière de stimulation cérébrale
Très longtemps impuissante face à cette implacable pathologie, la médecine a cependant remporté une formidable victoire au début des années 1990. En utilisant une technique particulière de stimulation du cerveau – la stimulation cérébrale profonde du *pallidum* –, des neurologues français du CHU de Grenoble ont en effet réussi à enrayer la maladie chez des patients âgés d'une vingtaine d'années souffrant



Pour réaliser ses investigations sur l'activité du cerveau, Olivier Detante (à gauche) travaille avec un praticien hospitalier, Laurent Vercueil.



Chez un patient dystonique qui réalise un mouvement de la main droite, ces images IRM permettent d'observer un changement d'activité cérébrale en fonction de la stimulation (en B) ou non (en A) du *pallidum*. En A, le schéma d'activation est perturbé, alors qu'en B le schéma d'activation est rétabli.

d'un handicap grave. Résultat spectaculaire puisqu'une amélioration de 70% à 80% a pu être obtenue dans la plupart des cas. «Schématiquement, la méthode consiste à introduire, au cours d'une intervention chirurgicale, des électrodes dans une région du cerveau appelée le pallidum interne. En pratique, cette zone du cerveau est repérée par imagerie par résonance magnétique (IRM). Les électrodes sont reliées à un pacemaker placé dans la poitrine. Tel un pacemaker cardiaque, il génère un courant électrique à la manière d'une pile», rapporte Olivier Detante, jeune médecin hospitalier, soutenu par la Fondation pour la Recherche Médicale pour réaliser des recherches sur la dystonie généralisée.

Procédés de mesure du débit sanguin
L'idée d'utiliser cette technique a été inspirée par les résultats très satisfaisants qu'elle avait donnés

auparavant dans le traitement des mouvements incessants caractéristiques de la maladie de Parkinson. Pour les chercheurs et les cliniciens, il restait une énigme : comment la technique agit-elle exactement? Quelle fonction répare-t-elle dans le cerveau des dystoniques? Questions essentielles auxquelles Olivier Detante vient d'apporter des éléments de réponse. «Nous avons constaté que la stimulation a pour effet de restaurer l'activité du cerveau qui est normalement associée au mouvement», précise le chercheur. En employant un procédé mesurant le débit sanguin des différentes régions cérébrales par caméra à émission de positrons (TEP), il a obtenu des images d'activité cérébrale chez six patients dystoniques et huit «témoins». «Nous leur avons demandé de manier une manette de jeu vidéo

dans quatre directions différentes, en haut, en bas, à droite et à gauche. Nous avons repéré que les schémas d'activation associés à ces gestes simples sont perturbés chez les dystoniques par rapport aux schémas des individus témoins. Ils sont en revanche rétablis si les patients sont soumis à une stimulation cérébrale profonde du pallidum», rapporte Olivier Detante. Autant de données qui éclaircissent aujourd'hui le mode d'action de la stimulation cérébrale dans le traitement de la dystonie et qui permettent de mieux comprendre le mécanisme de la maladie. Bien qu'il soit nécessaire de les confirmer par d'autres études à plus grande échelle, elles montrent les bénéfices de la technique. La France, pionnière, l'Allemagne et aujourd'hui les États-Unis l'utilisent comme une arme de choix dans le traitement de la dystonie généralisée.

Restaurer l'activité du cerveau normalement associée au mouvement

Pour Jean-Marie Clément, professeur associé de droit médical et hospitalier (Paris-VIII), la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, si elle consacre de réels progrès en matière d'accès des patients à l'information, recèle aussi certains dangers. Le principal : figer le dialogue patient-médecin par un excès de procédures.



Martin Jarrie

Le nouveau dialogue patient-médecin

Entretien avec JEAN-MARIE CLÉMENT, PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé vise largement à restaurer le lien de confiance entre malade et médecin qui, au cours des dernières décennies, s'est considérablement dégradé. Pour y parvenir, le législateur n'a pas seulement réaffirmé les droits individuels des personnes malades. Il a aussi fait émerger de nouveaux droits collectifs. La loi consacre le droit des personnes malades, en tant que sujets de droit, à bénéficier de leur dignité et de leur liberté. Pour que leurs patients puissent exercer pleinement ces droits fondamentaux, les médecins ont aujourd'hui l'obligation de rechercher leur «consentement éclairé» en toutes circonstances et doivent leur permettre d'accéder à l'information médicale qui les concerne. Sur

ce point, le texte représente sans aucun doute l'aboutissement d'une tendance observée depuis de nombreuses années. La notion de «consentement total», que le médecin doit rechercher, y compris auprès de patients incapables ou mineurs, est apparue dès 1942 dans la jurisprudence. Celle de «preuve de l'information», qui oblige le médecin à apporter la preuve qu'il a convenablement informé son patient, lui donnant ainsi les moyens d'exercer son consentement, est également reconnue depuis plusieurs décennies.

Un patient représenté par une association

On peut cependant s'interroger sur l'application qui sera faite de ces dispositions. Un dossier médical demande à être commenté. La disparition, notamment dans les grandes villes, du médecin de famille – confident qui

connaît parfaitement ses patients et leur environnement familial, social ou culturel – pose le problème de la transmission au patient de l'information médicale qui le concerne. En matière de droits des malades, le texte du 4 mars 2002 introduit également une véritable nouveauté, en reconnaissant certains droits aux patients en tant que collectif, c'est-à-dire en tant que personnes représentées par des associations agréées. L'intervention des usagers est désormais prévue à tous les niveaux de l'institution, et les associations qui les représentent sont officiellement reconnues. Ces dispositions, si elles sont porteuses d'avenir – dans certaines circonstances, il est tout à fait normal qu'une association puisse agir au nom d'un malade –, peuvent aussi susciter de réelles inquiétudes. La dimension collective mise en avant par la loi risque en effet de susciter des espoirs qui seront déçus. Comme ce fut le cas dans les

décalage intellectuel, social et culturel important entre les médecins et leurs patients, et la relation qui les unissait était souvent paternaliste. Aujourd'hui, on voit s'établir une relation entre quelqu'un qui sait et quelqu'un qui ne sait pas. Mais la loi du 4 mars 2002, si elle entraîne, comme on peut le craindre, la multiplication des procédures, pourrait transformer la relation d'immense confiance qui doit unir malade et médecin en une relation bureaucratique. Aux États-Unis, où le secteur de la santé fonctionne véritablement comme une économie de marché, la «juridiciarisation» des rapports médecin-malade a un sens.

Instaurer un dialogue responsable

Dans une société française bureaucratique, où le contrôle de l'État est très présent, elle représente un excès de loi. Plutôt que d'opposer, comme le fait la loi du 4 mars 2002, deux pouvoirs, malades contre médecins, il

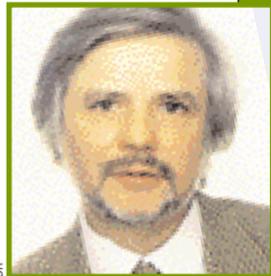
Ces dispositions, si elles sont porteuses d'avenir, peuvent aussi susciter de réelles inquiétudes.

années 1970 avec les parents d'élèves et l'institution scolaire, le danger est ici d'investir les associations de la responsabilité de faire évoluer l'institution médicale et hospitalière, alors que ce n'est pas leur rôle. En opposant un pouvoir, celui des médecins, et un contre-pouvoir, celui des malades, la loi risque de figer les relations, incitant chacun à se retrancher derrière son syndicat ou son association.

Éviter la relation bureaucratique entre le médecin et son patient

Il est vrai que les relations entre malade et médecin ne sont pas toujours satisfaisantes. Il y a cinquante ans, il existait souvent un

me semble donc plus pertinent de redéfinir les responsabilités de chacun, de façon à instaurer un dialogue adulte entre les acteurs. On évoque abondamment les droits des malades, mais il faut aussi que ceux-ci prennent conscience de leurs responsabilités, notamment en assumant les conséquences économiques de certains de leurs comportements (tabagisme, par exemple). En présence d'un phénomène social, la loi ne peut pas tout résoudre, elle doit au contraire intervenir *a minima*, en fixant un cadre de référence. La base de la relation de confiance médecin-malade reste le libre choix du patient. Vous ne pouvez pas vous livrer à un médecin que vous n'avez pas choisi. C'est dans ce libre choix que réside, me semble-t-il, le véritable pouvoir des malades. C'est pourquoi je suis beaucoup plus favorable, pour restaurer la confiance entre thérapeute et patient, à une remise en concurrence des acteurs de la santé plutôt qu'à une sectorisation et une planification qui figent une situation par définition mouvante.



Ancien directeur d'hôpital, ancien inspecteur des Affaires sociales, Jean-Marie Clément enseigne le droit hospitalier à l'université de Paris-VIII, où il est professeur associé et titulaire de la chaire de droit de la santé. Il a créé en 1996 une société d'édition, de formation et de conseil, Les Études hospitalières. Jean-Marie Clément est l'auteur de nombreux ouvrages, notamment *Droit des malades et loi bioéthique*, paru en 1995 aux éditions Berger-Levrault, et, en 2001, *1900-2000, la mutation de l'hôpital*, aux éditions Les Études hospitalières.

L'esprit de la loi du 4 mars 2002

L'accès direct du patient à son dossier médical est désormais de règle. «Toute personne a accès à l'ensemble des informations concernant sa santé détenues par des professionnels et établissements de santé [...]» Par ailleurs, les usagers ont collectivement voix au chapitre puisqu'il leur appartient de contribuer, avec les autres acteurs du système de santé, «à développer la prévention, garantir l'égal accès de chaque personne aux soins nécessités par son état de santé et d'assurer la continuité des soins et la meilleure sécurité sanitaire possible». Enfin, pour défendre les droits des malades face aux professionnels de santé, «les associations agréées au niveau national peuvent exercer des droits reconnus à la partie civile».



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

Débats

Premier bilan des Journées de la Recherche Médicale

Les premières Journées de la Recherche Médicale, organisées par la Fondation pour la Recherche Médicale, se sont déroulées du 24 septembre au 3 octobre 2002. Pensées comme un véritable service d'information à destination du public, il semble qu'elles aient fait l'unanimité. Et bien qu'il soit encore trop tôt pour en évaluer toutes les retombées, il est d'ores et déjà possible d'en tirer un premier bilan.

En organisant les premières Journées de la Recherche Médicale, la Fondation pour la Recherche Médicale s'était donné pour but d'informer le public sur les avancées de la recherche dans le domaine de la santé et en particulier sur les maladies liées à l'âge. Elle souhaitait aussi sensibiliser l'opinion sur le caractère indispensable de l'aide privée à la recherche médicale. Douze rencontres ont eu lieu dans neuf grandes villes de France (Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nice, Paris, Toulouse, Strasbourg), qui ont permis d'amorcer un véritable dialogue entre les chercheurs et le public. Plus de mille personnes se sont déplacées, et des centaines de questions ont été posées aux plus grands chercheurs sur les différentes maladies liées à l'âge.

Des moments d'émotion

Le public était composé de personnes très concernées par les maladies abordées au cours de ces rencontres. À Paris et à Marseille, les malades eux-mêmes sont venus témoigner, donnant lieu à de grands moments d'émotion. À Marseille, par exemple, une personne atteinte de la maladie de Parkinson a exprimé avec beaucoup de dignité et d'espoir les moments difficiles traversés et aussi ses victoires sur la maladie. À travers de tels témoignages, malades et proches de malades ont pu faire partager leurs expériences afin que d'autres en bénéficient.

Des moments de vérité

Il y a eu aussi des moments de vérité où les chercheurs ont été directement interrogés sur les implications de leurs travaux dans le domaine



Laurent Romejko, animateur de la Journée à Paris, avec M^{me} Colomb et M. Godinho, venus témoigner de leur maladie cardio-vasculaire.



Les professeurs A. Nieoullon, G. Serratrice, B. Soumireu-Mourat et M. Poncet lors de la Journée consacrée aux maladies neurodégénératives à Marseille, sous le parrainage de Marlène Jobert.

de la santé : doit-on prendre des hormones de substitution après la ménopause ? (*Recherche & Santé* se fera d'ailleurs l'écho, dans un prochain numéro, de la polémique qui anime le monde médical concernant cette question.) Existe-t-il des produits réellement efficaces permettant de ralentir le vieillissement cérébral (Marseille) ou cutané (Nice) ?... et bien d'autres encore !

Un public conquis

Ces Journées ont également été l'occasion pour les membres de la FRM de rencontrer directement le public, et donc aussi les donateurs. Les commentaires qui nous ont été confiés, les fiches «contact» qui nous ont été remises après chaque rencontre, ainsi que le courrier que nous recevons encore aujourd'hui, montrent à quel point le public est en attente d'information dans le domaine de la santé et des avancées de la recherche. Une personne avertie est aussi une personne qui minimisera ses risques de développer telle ou telle maladie, qui se soignera mieux et aura donc davantage de chances de bien vieillir. Cela se sait ! Par ailleurs, au-delà de son intérêt propre, le public a été

conquis par les chercheurs qu'il a rencontrés, soulignant leur clarté, leur capacité d'écoute et leur langage accessible à tous. La qualité de leurs réponses a été appréciée : «*À la fois très simples à comprendre et très précises*», témoigne l'une des participantes au débat organisé à Strasbourg sur les progrès de la génétique. Finalement, le public a découvert une nouvelle image du chercheur, avenant et sympathique, totalement en rupture avec celle du chercheur isolé dans son laboratoire et ne pouvant s'adresser qu'à ses pairs et se faire comprendre que d'eux.

Des chercheurs heureux d'établir le contact

De leur côté, les chercheurs ont accepté immédiatement de participer à ces Journées. Alors que la plupart d'entre eux assument de très lourdes responsabilités, ils se sont rendus disponibles pour l'organisation de cette manifestation. Ils nous ont confié que ces Journées leur donnaient l'occasion de montrer au grand jour leur reconnaissance envers les donateurs et de les remercier pour l'aide privée qu'ils apportent à leurs recherches.

«Allô Recherche Médicale»

Ceux qui n'ont pas pu se déplacer ont aussi pu poser leurs questions grâce au numéro indigo «Allô Recherche Médicale» mis en place par la FRM dès le 1^{er} septembre 2002 : 0820091011 (0,12 € la minute). Au total, plus de 4000 questions ont été posées dans le cadre de ces Journées de la Recherche Médicale. «*Peut-on remédier efficacement aux défaillances de la mémoire en la faisant travailler ? Les médicaments génériques sont-ils réellement aussi efficaces que les autres ?...*» Des questions démontrant la volonté des Français de s'informer sur les symptômes des maladies et leur évolution, les traitements de demain, les pathologies dont on parle peu, telles que les maladies rares, ou encore sur des questions que l'on n'ose pas aborder, même avec son médecin traitant.

Un forum sur Internet

Voulant être présente sur les voies de communication les plus modernes, la FRM a ouvert un forum Internet sur wanadoo.fr du 16 septembre au 16 octobre 2002. Près de 400 internautes ont ainsi pu poser leurs questions et partager leurs expériences concernant toutes les maladies liées à l'âge (maladies d'Alzheimer et de Parkinson, maladies cardio-vasculaires, ostéoporose, cancers, troubles de la vue et de l'audition, diabète...). Le docteur Finidori, de la FRM, a apporté une réponse à chacun.

Prochain rendez-vous en 2003

«*L'engouement unanime déclenché par ces premières Journées de la Recherche Médicale incite d'ores et déjà à penser à une édition 2003*, a déclaré Éric Palluat de Besset, directeur général de la Fondation pour la Recherche Médicale. *Mais avant de nous replonger dans l'organisation de cette manifestation d'ampleur nationale, nous prendrons en considération toutes les remarques qui nous ont été faites afin d'apporter encore plus pleinement satisfaction à tous ceux qui viendront participer aux débats l'année prochaine.*»

Rencontre

Les chercheurs des Journées de la Recherche Médicale

«Que pensez-vous de l'utilité du financement privé de la recherche médicale par les associations et les fondations telles que la Fondation pour la Recherche Médicale?» C'est la question que nous avons posée à l'ensemble des chercheurs qui ont participé aux premières Journées de la Recherche Médicale au mois de septembre 2002. Certains d'entre vous ont peut-être été les témoins directs de leurs réponses, dont voici quelques extraits choisis à Nice, Marseille, Montpellier et Toulouse.

Former les jeunes

Selon le professeur Nieoullon (Marseille), le point le plus important est la formation des jeunes : «Former un jeune chercheur prend beaucoup de temps et nécessite de très gros investissements en argent.»

Or, «le système français actuel n'est pas organisé pour attribuer un nombre de financements suffisant», constate le professeur Ortonne (Nice). «Nous formons à peu près un jeune sur trois grâce aux associations et en particulier à la Fondation pour la Recherche Médicale», poursuit le professeur Nieoullon. «Elle est l'un des leaders dans ce domaine», précise le professeur Ortonne.

«Ces fonds privés, issus des dons, servent notamment à aider les chercheurs qui sont dans cette "phase de néant administratif" qui se situe entre le moment où ils ont passé leur thèse et le moment où ils sont recrutés par un organisme de recherche», explique le professeur Pujol (Montpellier) en parlant de façon très imagée de l'absence totale de financements publics au cours de cette période particulière de la carrière d'un chercheur. «En ce qui me concerne, confirme Cécile Delcourt, l'aide de la Fondation pour la Recherche Médicale a été tout à fait déterminante, puisqu'en tant que jeune chercheur, dans ce néant dont parlait Monsieur Pujol, j'ai effectivement

reçu une bourse de la Fondation pour la Recherche Médicale qui m'a permis de continuer, et surtout de m'initier à une nouvelle approche de recherche concernant les facteurs de risque des maladies oculaires.»

Pallier la fuite de nos chercheurs à l'étranger

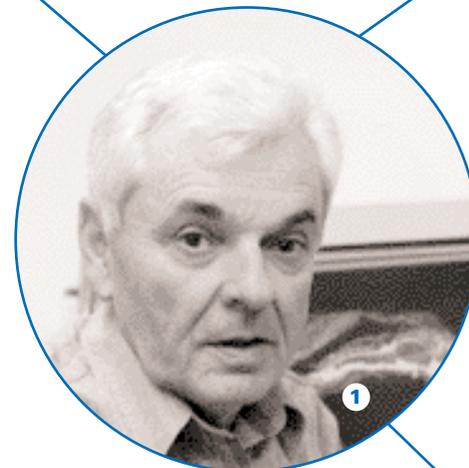
«Ces jeunes que nous avons formés en France sont ensuite envoyés à l'étranger pour acquérir une expertise plus approfondie. Cependant, n'ayant pas de perspectives directes d'implantation à leur retour, ils ont tendance à faire perdurer leur séjour à l'étranger. C'est tout au bénéfice des laboratoires, notamment américains. La Fondation pour la Recherche Médicale a mis en place des bourses d'aide au retour pour permettre à ces jeunes de revenir poursuivre leurs travaux en France et de subsister jusqu'à leur recrutement au sein d'organismes d'État (Inserm ou CNRS). Cela leur sert de tremplin en quelque sorte», poursuit le professeur Nieoullon (Marseille). «En plus du travail qu'ils accomplissent dans nos laboratoires, et qui est indispensable à l'avancement de la recherche, ces aides leur permettent aussi et surtout de poursuivre leurs travaux en France dans des conditions acceptables et de devenir des chercheurs statutaires, et cela est irremplaçable», rappelle

Robert Salvayre (Toulouse). Cela est d'autant plus vrai qu'«il y a aujourd'hui une crise de vocations qui nous inquiète sérieusement», renchérit le professeur Nieoullon.

Aider de nouvelles équipes de recherche à s'implanter

«Lorsque nous détectons au sein de la communauté une jeune équipe brillante, il faut lui donner immédiatement les moyens de sa recherche, de façon qu'elle n'ait pas à se préoccuper d'aller rechercher des financements à droite et à gauche, perdant ainsi beaucoup de temps, indique le professeur Nieoullon (Marseille). Là aussi la Fondation pour la Recherche Médicale joue un rôle important en donnant rapidement les moyens à ces nouvelles équipes de s'installer et de démarrer au plus tôt leurs recherches.» Le docteur Christian Hamel (Montpellier) en est un exemple vivant, comme il se plaît à le rappeler lui-même : «Lorsque je suis arrivé dans le laboratoire du professeur Pujol, il y a dix ans maintenant, celui-ci m'avait demandé d'initier un nouveau projet. Nous avons obtenu auprès de la FRM la somme de 200 000 francs (soit 30 490 euros), ce qui était très important pour pouvoir démarrer. Si nous n'avions pas eu cette aide, nous ne serions peut-être pas là pour vous parler aujourd'hui.»

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



1- Pr Rémy Pujol : laboratoire «Neurobiologie de l'audition» (Inserm U.254), Montpellier. 2- Dr Max Lafontan : directeur du laboratoire «Biologie de l'adipocyte, physiologie du tissu adipeux et obésités» (Inserm U.317), Toulouse. 3- Pr André Nieoullon : laboratoire de neurologie cellulaire et fonctionnelle (CNRS), Marseille. 4- Pr Alain Claudy : laboratoire «Peau humaine et immunité» (Inserm U.346), Lyon. 5- Pr Jean-Paul Ortonne : laboratoire «Biologie et physiopathologie de la peau» (Inserm U.385), Nice.

Maintenir les équipements à la pointe de la technologie

«Si nos cerveaux vieillissent, explique le professeur Nieoullon, intervenant sur le thème du vieillissement cérébral à Marseille, nos équipements vieillissent aussi, et même rapidement. Nous sommes donc amenés périodiquement à renouveler notre matériel. Cela coûte beaucoup d'argent pour se maintenir à la pointe. Et là aussi la Fondation pour la Recherche Médicale joue un rôle, car elle nous apporte des compléments de financement pour renouveler nos équipements ou les réparer quand c'est nécessaire.» «Cela nous a permis de finir d'équiper un laboratoire de culture cellulaire,

ce qui est particulièrement précieux. Nous avons ainsi gagné plusieurs mois», ajoute Robert Salvayre (Toulouse). «Ces types de financements sont donc non seulement utiles, mais sont même indispensables au bon fonctionnement de la recherche publique actuellement», reconnaît également Jean-François Arnal (Toulouse).

Soutenir tous les domaines de la recherche

«La Fondation pour la Recherche Médicale finance l'ensemble de la recherche dans le domaine de la santé. Il faut savoir qu'une recherche dans un domaine peut avoir un impact dans d'autres domaines. Par exemple,

je travaille sur le tissu adipeux, mais des travaux ont montré que certaines molécules sécrétées par ce tissu peuvent être impliquées dans le développement de cancers. L'action transversale de la Fondation pour la Recherche Médicale est donc une très bonne chose. De plus, elle apporte des aides dans des domaines qui ne sont pas forcément "à la mode", sans quoi des pans entiers de la recherche médicale seraient peut-être déshérités», souligne Max Lafontan. Sans rien ajouter de plus, nous espérons tout simplement que ces témoignages vous auront convaincus, s'il en était besoin, du caractère indispensable de vos dons pour la recherche.

In vino veritas...

L'aide à la recherche médicale emprunte souvent des chemins très éloignés de son objet. Pourquoi pas ceux des vignobles, comme ce fut le cas dans la soirée du 11 octobre 2002 à Bordeaux ! Jugez-en. Sur les quais de la Garonne, au hangar 20, siège de Cap Sciences, se sont retrouvés rassemblés pour faire avancer la cause de la Fondation pour la Recherche Médicale : le comité Aquitain, les traiteurs Girardot et Lacoste, le commissaire-priseur maître Jean-Dit Cazaux, une assemblée de connaisseurs et d'experts ainsi que...

tout un cortège de grands vins de Bordeaux. Il serait trop long de dresser la liste exhaustive de tous ces célèbres crus mis gracieusement à la disposition du comité Aquitain par de nombreux propriétaires négociants et organismes viticoles de la région. Mais comment ne pas citer, pour situer la qualité de cette vente aux enchères, des noms aussi prestigieux que Pichon-Longueville, Latour, Haut-Brion, Canon la Gaffelière, Ausone, Yquem, Lafite-Rothschild... Au total, 94 lots, de la simple bouteille au jéroboam en passant par les magnums simples ou doubles, qui ont été dispersés aux mieux-disants grâce à la maestria du commissaire-priseur, assisté des collaboratrices du secrétariat de l'université Bordeaux-II. Que tous ceux qui ont rendu possible cette manifestation, en particulier le comité Aquitain et son président, Jean-Jacques Lauthé, soient assurés des chaleureux remerciements de la FRM.



Le siège de Cap Sciences, où a eu lieu la vente aux enchères au profit de la FRM.

Deux livres au profit de la recherche

Les systèmes d'information - Art et pratiques (1)

Une coopération unique a permis à 38 experts, consultants, chefs d'entreprise, autour de l'Institut du management de l'information de l'université de technologie de Compiègne (IMI), d'agencer en un puzzle cohérent leurs connaissances et expériences en matière de management et des pratiques des systèmes d'information. «Cet ouvrage de référence offre donc les clés de la réussite des projets de systèmes d'information conduits dans nos organisations, et nous conseillons à chaque responsable de projet de s'en inspirer», explique Gérard Balantzian, qui a assuré la direction scientifique du livre. «La démarche citoyenne de cette équipe l'a amenée à se rapprocher de la Fondation pour la Recherche Médicale, dont les objectifs sont connus : aider et promouvoir la recherche dans le domaine de la santé. Les 38 auteurs de cet ouvrage ont donc unanimement décidé de reverser les droits d'auteur de ce livre à la Fondation pour la Recherche Médicale pour être affectés à un projet de recherche en neurosciences sur les maladies liées au vieillissement», conclut-il.

Vivre mieux plus longtemps

Gabrielle-Jacqueline Amel a exercé pendant de nombreuses années le métier de pharmacien d'officine. Elle est, en outre, donatrice de la Fondation pour la Recherche Médicale. C'est presque naturellement que cette femme résolument sensibilisée aux questions de santé a souhaité reverser la totalité des droits d'auteur de son livre *Vivre mieux plus longtemps*(2) à la Fondation pour la Recherche Médicale. «Pendant tout le temps où j'ai exercé en officine, j'ai souvent eu l'occasion



d'écouter les confidences de mes clients. Quel que soit leur âge, ils se plaignaient régulièrement des mêmes maux et avaient tous autant besoin d'informations que de réconfort», raconte Gabrielle-Jacqueline Amel. Un sentiment que partage la Fondation pour la Recherche Médicale. *Vivre mieux plus longtemps* est un livre optimiste qui apporte à la fois informations et perspectives stimulantes. «En outre, en achetant cet ouvrage et en le faisant connaître autour de soi, chacun de nous peut aider les chercheurs à obtenir des résultats plus rapides et contribuer peut-être à une découverte dont profitera notre génération ou celle de nos descendants», conclut-elle.

1- Les systèmes d'information - Art et pratiques. Editions d'Organisation. Eyrolles 2002.

2- Vivre mieux plus longtemps, G.-J. Amel. Editions Demos. Sept. 2002.

Maladies rares : un partenariat avec la Fondation Groupama

La Fondation Groupama, créée en 2000, se tourne vers les personnes atteintes d'une maladie rare en contribuant à la diffusion d'informations sur ce type de maladies et en aidant les associations qui, au quotidien, œuvrent pour rompre l'isolement des malades et de leurs familles. La recherche médicale sur les maladies rares fait partie des domaines fortement soutenus par la FRM. Ainsi, c'est presque naturellement que le rapprochement de ces deux fondations s'est concrétisé le 8 octobre 2001 par la signature d'une convention de partenariat. Dans ce cadre, la Fondation Groupama a déjà soutenu trois projets de recherche : les dyskinésies ciliaires primitives (voir *Recherche & Santé* n° 92),

le syndrome de Lyell (voir page 25) et la mucoviscidose ont ainsi fait l'objet de recherches ayant bénéficié de ces financements (plus de 40 000 €). Ce partenariat marque l'intérêt particulier et très orienté que la Fondation Groupama porte aux recherches sur les maladies rares. Il convient de souligner que les projets retenus par le conseil scientifique de la FRM, déjà très exigeant, sont soumis à une seconde évaluation par le comité exécutif de la Fondation Groupama. «C'est dire l'excellence des projets financés dans le cadre de ce partenariat qui, en outre, s'inscrit dans la durée», souligne Serge Rey, responsable des partenariats entreprises de la FRM. «C'est ainsi, qu'au moment où vous lirez cet article le comité exécutif de la Fondation

Groupama devrait avoir statué sur la validation de deux ou trois projets supplémentaires qui lui ont été communiqués. La Fondation pour la Recherche Médicale ne peut que se féliciter de ce partenariat, qui est une marque de reconnaissance de sa compétence dans le domaine des sciences de la vie et de la santé, et remercie la Fondation Groupama pour sa collaboration ainsi que pour la confiance qu'elle a bien voulu lui manifester», conclut-il.



www.fondation-groupama.com

Des chercheurs lillois récompensés dans un lieu prestigieux

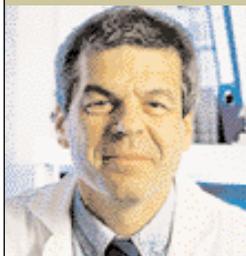
Comme depuis plusieurs années, la cérémonie des remises d'aides aux chercheurs par le comité du Nord Pas-de-Calais de la FRM a eu lieu le 7 novembre 2002 dans les salons spécialement aménagés de la joaillerie Lepage de Lille. Grâce à la générosité de M. et Mme Lepage, ce comité a pu disposer d'un lieu prestigieux pour remettre officiellement les montants alloués à quatre chercheurs de la région, sélectionnés par le conseil scientifique de la FRM



sur l'excellence de leurs projets de recherche. Ont ainsi pu bénéficier des fonds collectés par le comité régional : le Pr Régis Bordet pour ses travaux sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la mort neuronale afin de découvrir de nouveaux médicaments neuroprotecteurs, le Pr Julie Kerr-Conte pour ses recherches sur la production de cellules insulino-sécrétrices humaines dans la thérapie cellulaire du diabète, Malik Boukerrou pour ses études de modèles biologiques et mécaniques des prothèses implantées dans le cas de prolapsus génitaux avec pour perspectives une amélioration de la stratégie thérapeutique, et Régine Paumelle pour son travail sur les mécanismes

induits par les statines dans leur action au niveau de la paroi vasculaire. Cette manifestation a permis de mettre en relation les chercheurs bénéficiaires et l'assistance, constituée pour une part importante de donateurs. Elle se situe parfaitement dans la ligne du rapprochement entre le monde de la recherche et le grand public, véritable mission statutaire de la FRM. Cette mission a d'ailleurs été illustrée magistralement lors des Journées de la Recherche Médicale 2002, notamment à Lille. À tous ceux qui ont contribué à la réussite de cet important événement régional, et principalement aux hôtes fidèles de la Fondation pour la Recherche Médicale, un très grand merci.

QUESTIONS-RÉPONSES



Le **Pr Philippe Chanson**, du service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction au CHU Bicêtre, vous donne une information, mais en aucun cas un diagnostic, un pronostic ou un conseil d'ordre thérapeutique. Seul le médecin traitant est habilité à le faire, et c'est lui que vous devez consulter.

Quelle est la cause des tremblements des mains? **L.B. 48000**

Le tremblement est un mouvement involontaire, oscillatoire et rythmique produit par la contraction alternée de muscles responsables de mouvements contraires. On distingue les tremblements de repos, qui s'observent notamment chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, les tremblements d'attitude et les tremblements d'action. Le tremblement d'attitude (par exemple,

bras tendu vers l'avant) diminue lors des mouvements volontaires et disparaît au repos. Il prédomine au niveau des extrémités des membres supérieurs. Ce type de tremblement postural se rencontre le plus souvent chez les patients atteints de tremblements dits «essentiels». Les formes familiales sont fréquentes, et certaines peuvent s'accompagner de tremblements de la tête et de difficultés d'élocution.

On peut aussi observer cette forme de tremblement lors de manifestations d'anxiété, en cas d'alcoolisme chronique ou lors de la prise de certains médicaments psychotropes (ayant un effet sur le psychisme). Le tremblement d'action ou d'intention s'observe lors du mouvement volontaire (par exemple, la prise d'un crayon ou d'une fourchette) et également au cours du tremblement essentiel. Il peut être dû à une

anomalie du cervelet (région située à la base arrière du cerveau) ou résulter des séquelles liées à une baisse de l'apport d'oxygène au cerveau. Le traitement des symptômes (en dehors de la maladie de Parkinson, où il existe un traitement spécifique) consiste le plus souvent en la prise de médicaments bêtabloquants non cardio-sélectifs, tel l'Avlocardyl®, éventuellement associés, si besoin, à un traitement anxiolytique.

Quels sont les traitements possibles de la dégénérescence maculaire liée à l'âge? **E. G. 69100 (suite et fin du Recherche & Santé 92)**

La thérapie photodynamique, ou PDT, est, comme la photocoagulation des lésions au laser «classique» (argon), un traitement ayant fait la preuve de son efficacité sur la forme néovasculaire visible de la DMLA. Elle est probablement efficace sur certaines formes de néovaisseaux occultes mais reste en cours d'évaluation dans ces indications. Un produit photosensibilisant est injecté par voie intraveineuse. Ce produit se fixe préférentiellement sur les cellules en division, c'est-à-dire celles

des néovaisseaux. On active ensuite le photosensibilisant par un faisceau lumineux. Une réaction chimique d'oxydation se déclenche, brûlant alors les cellules du néovaisseau et entraînant son occlusion. Mais l'effet n'est pas définitif, et une reperméabilisation est fréquente, nécessitant d'autres traitements. Les effets secondaires connus du traitement sont modérés. Néanmoins, peu de DMLA sont concernées par ce nouveau traitement. En conséquence, l'espoir des patients est bien souvent déçu par

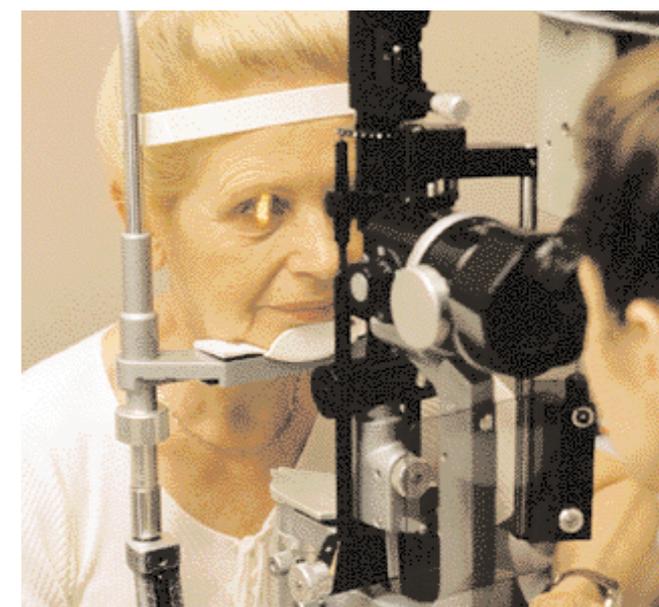
l'incapacité du praticien à leur proposer une thérapeutique qui serait inadaptée à leur maladie.

La thermothérapie transpupillaire, ou TTT, est un traitement encore en cours d'évaluation. Une étude sur plusieurs centres est en cours. C'est l'illumination rétinienne ciblée par un laser diode 810 nm qui permet une augmentation de 6 degrés de la température locale pendant une minute et sans injection de photosensibilisant. Le mécanisme tissulaire induit par ce traitement est encore mal compris. Les meilleurs résultats

sont obtenus sur les formes néovasculaires occultes rétrofovéales, avec une acuité visuelle restant entre 3/10^e et 5/10^e. Ce traitement est délicat à mettre en œuvre car le risque de baisse visuelle définitive par surdosage est d'environ 1% à 2%, comme le risque d'hémorragie sous-rétinienne. Respecter l'information du patient est fondamental étant donné le manque de recul et la forte demande de prise en charge des patients atteints de forme occulte qui ne peuvent bénéficier de la photothérapie dynamique.

La chirurgie d'exérèse des néovaisseaux sous-rétiens est très séduisante mais il n'est pas possible d'enlever les néovaisseaux visibles sans enlever en même temps une partie de la rétine devenue malade, ce qui condamne définitivement la récupération visuelle. Le bénéfice est tout de même important puisqu'il transforme une forme néovasculaire visible en un équivalent de forme atrophique. Une autre technique est à l'étude et permet de déplacer la rétine malade et de la replacer sur un support sain. Il s'agit de créer un décollement de rétine qui déplace la macula afin de rendre les néovaisseaux accessibles au laser argon en respectant la macula. Les complications sont très lourdes et sont principalement constituées par le décollement de rétine. C'est une nouvelle technique chirurgicale en cours de développement et de mise

au point. Sur le plan palliatif, certaines complications comme les décollements, les déchirures... peuvent être traitées. Éclairage adapté et aides visuelles sont proposés dans les formes modérées de DMLA. Pour les cas plus invalidants, des structures de rééducation peuvent aider à optimiser la vision restante. Ces techniques nécessitent une volonté et un effort du patient, qui doit être motivé. En conclusion, la rétine est une extension directe du système nerveux central, qui est un système complexe dont les moyens d'investigation sont récents. La DMLA est l'objet de nombreux travaux de recherche qui s'orientent naturellement vers plusieurs pôles se développant en parallèle : la génétique, la physiologie, les modèles expérimentaux *in vitro* ou *in vivo*. On peut citer, à titre d'exemple, les thérapies géniques ou les greffes de rétine non substitutive. Il s'agit de greffes de soutien



La DMLA est une maladie dégénérative de la rétine, au niveau de la macula, atteignant les sujets de plus de 50 ans.

métabolique apportant des éléments nutritifs au tissu encore fonctionnel pour assurer sa survie et le maintien de sa fonction. Comme pour toute transplantation, ce type de greffe peut être à l'origine de problèmes de compatibilité tissulaire et, surtout, de risques infectieux. Les derniers essais thérapeutiques portent sur des substances trophiques délivrées

au niveau de la cavité vitréenne ; ce qui a permis d'obtenir une restitution anatomique de la rétine. Lever l'énigme posée par la DMLA passera donc par une meilleure compréhension de la génétique, du vieillissement et de l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins).

Dr O. Roche

BULLETIN D'ABONNEMENT

Oui, j'offre un abonnement d'un an à «Recherche & Santé» (4 numéros) pour 9,15 € que je joins par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de : Fondation pour la Recherche Médicale. Voici les coordonnées de l'ami(e) à qui j'offre cet abonnement.

Nom _____

Prénom _____

N° _____ Rue _____

Code postal _____ Ville _____

Merci de retourner ce bulletin accompagné de votre règlement à l'adresse suivante :

Fondation pour la Recherche Médicale - Recherche & Santé - 54, rue de Varenne 75335 Paris Cedex 07

Conformément à la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978, en vous adressant au siège de notre Fondation, vous pouvez accéder aux informations vous concernant, demander leur rectification ou suppression, ou vous opposer à ce qu'elles soient échangées ou cédées. Dans ce dernier cas, les informations vous concernant seraient alors réservées à l'usage exclusif de notre Fondation.

Où en sont les recherches sur le traitement de l'arthrose? F. P. 79200

L'arthrose est une maladie fréquente puisqu'elle touche 3 à 4 millions de Français. Il ne s'agit pas seulement d'une maladie liée au vieillissement des articulations. En effet, certaines personnes ont, dès leur jeune âge, des manifestations d'arthrose. Les principaux progrès réalisés dans le domaine de l'arthrose ces dernières années ont essentiellement intéressé la physiopathologie de la maladie. Autrement dit, on comprend mieux pourquoi les articulations, chez certaines personnes, s'usent plus vite et sont aussi douloureuses, voire se déforment.

Le cartilage en constant renouvellement

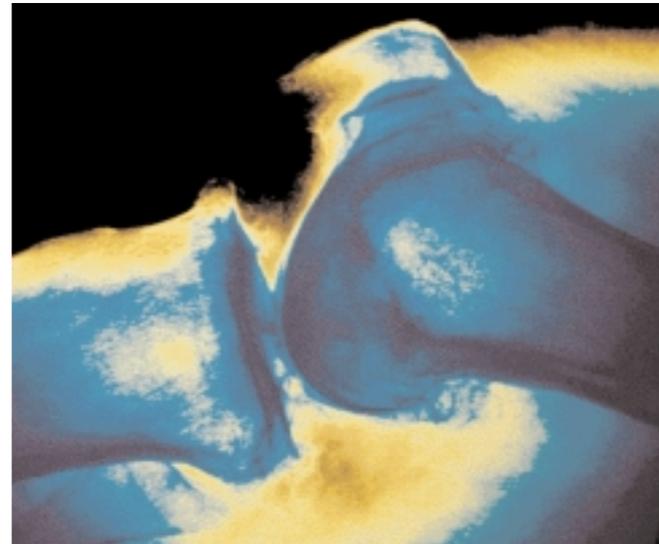
Le cartilage qui recouvre les surfaces osseuses en contact dans l'articulation est le principal tissu touché par l'arthrose. Or ce cartilage n'est pas une substance inerte : il s'agit d'une substance

vivante, constituée de cellules – les chondrocytes – et d'un tissu de soutien. Ce cartilage est en perpétuel renouvellement pour en assurer la solidité qui garantit la protection des os vis-à-vis des importantes forces et contraintes auxquelles sont soumises les articulations. On sait maintenant que l'arthrose est en grande partie en rapport avec des déséquilibres de fabrication de certaines substances (cytokines et facteurs de croissance) produites localement. Ainsi, l'interleukine 1 et le TNF alpha, s'ils sont produits en excès, ont tendance à détruire le cartilage car ils empêchent le fonctionnement normal des chondrocytes. À l'inverse, une autre substance, nommée FGF, stimule la production, par les chondrocytes, d'éléments de construction du cartilage.

Des greffes au stade expérimental

Les progrès thérapeutiques actuels dans le domaine de l'arthrose visent à mettre au point des traitements bloquant l'effet de certaines substances nuisibles pour le cartilage et stimulant l'impact de certaines autres substances bénéfiques. Par ailleurs, des

traitements ont été mis au point avec des greffes de chondrocytes permettant une régénération du cartilage à partir de chondrocytes greffés. Ces techniques, élaborées aux États-Unis, commencent à être utilisées par différentes équipes, y compris françaises, mais en sont, pour l'instant, au stade expérimental.



Arthrose du genou, vue de profil par radiographie.

BON DE SOUTIEN

Oui, je souhaite aider la recherche en faisant par chèque bancaire ou postal à l'ordre de la Fondation pour la Recherche Médicale, un don de :
 20 € 25 € 30 €
 40 € 50 € don libre.....€

Oui, je souhaite recevoir, sans engagement, une brochure sur les donations et les legs.

DÉDUCTION FISCALE : 50% de votre don est déductible de vos impôts à concurrence de 10% de votre revenu imposable. Vous recevrez un reçu fiscal.

M. Mme Mlle

Nom _____

Prénom _____

Adresse _____

Code postal _____ Ville _____

E-mail _____

Merci de retourner ce bon sous enveloppe affranchie accompagné de votre règlement à l'adresse suivante :

Fondation pour la Recherche Médicale - Recherche & Santé - 54, rue de Varenne 75335 Paris Cedex 07

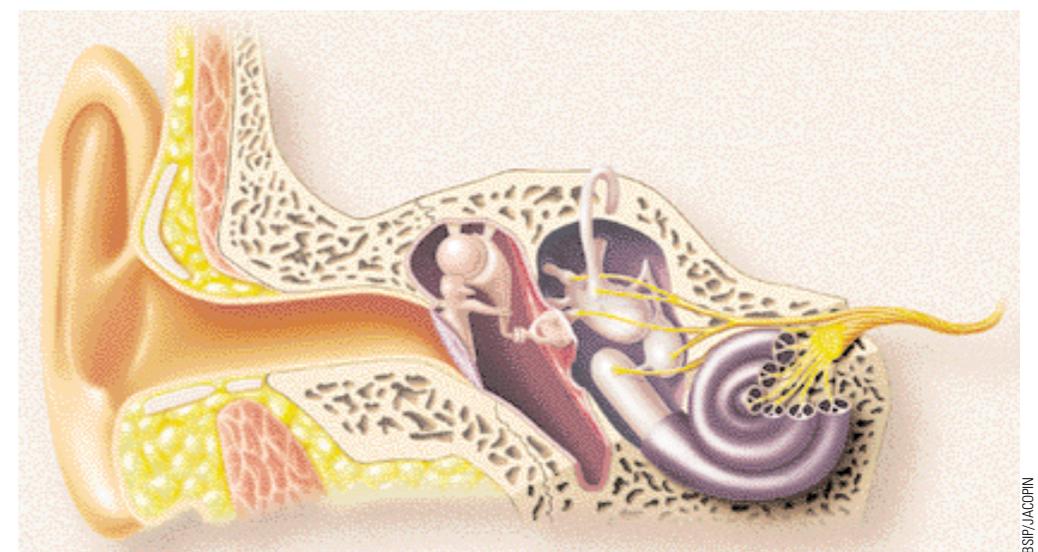
Conformément à la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978, en vous adressant au siège de notre Fondation, vous pouvez accéder aux informations vous concernant, demander leur rectification ou suppression, ou vous opposer à ce qu'elles soient échangées ou cédées. Dans ce dernier cas, les informations vous concernant seraient alors réservées à l'usage exclusif de notre Fondation.



FRM n° 93 - janvier 2003

Qu'est-ce que la maladie de Ménière? I. S. 47500

La maladie de Ménière, ou encore vertige de Ménière, est une maladie de l'oreille interne. Elle est caractérisée par une surdité, fluctuante pendant de nombreuses années, et qui devient ensuite permanente et profonde. La maladie est le plus souvent unilatérale, mais elle peut atteindre les deux oreilles. À la surdité s'associent des vertiges paroxystiques, donnant l'impression de tourner comme sur un manège, des nausées ou des vomissements. Le repos et l'absence de luminosité importante suffisent parfois à calmer ces symptômes. Les vertiges peuvent être plus ou moins fréquents, survenant de manière imprévisible. Dans ces moments, le malade peut aussi présenter



La maladie de Ménière serait due à l'augmentation de la pression des liquides de l'oreille interne (en violet à droite).

un acouphène, c'est-à-dire entendre un son, de tonalité variable, qui n'existe pas. Une sensation de pression dans l'oreille peut également se faire sentir. La cause de la maladie de Ménière est inconnue. On pense que

ces crises sont provoquées par une augmentation de la pression dans les liquides de l'oreille interne. Dans tous les cas, avant de parler de maladie de Ménière, il faut éliminer une maladie neurologique bien définie,

notamment une tumeur du nerf acoustique. Le traitement vise essentiellement à éliminer les symptômes. Ainsi, plusieurs types de médicaments réduisant les vertiges peuvent être proposés aux malades.

Qu'est-ce que la colite spasmodique? P. A. 75009

Cette maladie, appelée également « syndrome de l'intestin irritable », constitue le motif le plus fréquent de consultation en gastro-entérologie. Elle se caractérise par des symptômes chroniques intermittents : douleurs abdominales récidivantes prédominant au niveau du côlon gauche avec crampes paroxystiques, habituellement calmées par l'émission de gaz ou de selles. Il s'y associe souvent des troubles du transit, tels qu'une diarrhée chronique

à prédominance matinale ou, à l'inverse, une constipation. L'évolution de cette affection est chronique, survenant par épisodes pouvant durer de quelques jours à quelques semaines et alternant avec des périodes de rémission relative. Cette maladie survient fréquemment chez des patients anxieux, et les poussées sont souvent liées à des épisodes de stress psychologique. Le syndrome du côlon irritable est une maladie de l'adulte jeune et d'âge moyen et touche

4 femmes pour 1 homme. Les explorations digestives retrouvent un trouble de la motricité intestinale associé à une augmentation de la sensibilité viscérale à la distension. Devant un tableau clinique de ce type, l'exploration initiale doit éliminer un problème colique organique par un examen clinique complet, un examen des selles pour recherche de parasites ou de bactéries pathogènes et, dans certains cas, une exploration du tube digestif par coloscopie. Le traitement de cette

affection est difficile et repose sur des mesures diététiques, afin de limiter les aliments irritants (crudités notamment), des médicaments anti-spasmodiques, en cas de douleurs abdominales, des traitements antidiarrhéiques si nécessaire ou, en cas de constipation, l'augmentation des fibres alimentaires. Toutes ces mesures visent seulement à réduire les symptômes, car il n'existe malheureusement aucun traitement spécifique.

