



# RECHERCHE & SANTÉ

N° 154 - 2<sup>e</sup> trimestre 2018 - [www.frm.org](http://www.frm.org)

## PHILANTHROPIE

En 2018,  
investissez  
dans votre  
santé et  
celle de vos  
proches

p. 30



## DOSSIER

# Maladie de Parkinson Le point sur la recherche



**Partenariat avec  
France Inter**

Retrouvez ce dossier  
dans « La tête au carré »  
de Daniel Fiévet.

**JEUDI 26 AVRIL DE 14 À 15 H.**



**EN DIRECT D'UN LABO**



**04 MÉNOPAUSE**

Un coup de jeune pour le traitement



**L'INTERVIEW DE MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE**

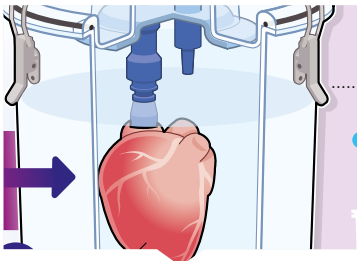


**06 DOMASSIST**

La plateforme au service des personnes fragiles



**TECHNOLOGIES INNOVANTES**



**08 GREFFE CARDIAQUE**

Des greffons qui tiennent la distance



**LES ÉCHOS DE LA RECHERCHE**

**11 INFARCTUS CÉRÉBRAL**

Une intervention cardiaque contre la récurrence

**13 CONSCIENCE**

Un nouvel indicateur de l'état de conscience



**15 CANCERS DU PANCRÉAS**

Les distinguer pour mieux les soigner

**17 TROUBLES DU COMPORTEMENT**

Les perturbateurs endocriniens incriminés



**QUESTIONS DE SANTÉ**



**19 BIEN VIEILLIR**

« La méditation permet-elle de mieux vieillir ? »



**DOSSIER**

**20 MALADIE DE PARKINSON : DE NOUVELLES PISTES DE RECHERCHE**

Si les progrès de la recherche permettent d'améliorer la prise en charge des symptômes moteurs de la maladie, on peine encore à traiter les autres symptômes. Et surtout, on ne sait toujours pas freiner la progression des lésions cérébrales qui en sont à l'origine. Plusieurs stratégies sont actuellement à l'étude.



**S'ENGAGER AVEC LA FONDATION**

**29 LEGS**

Protéger un proche tout en soutenant la recherche médicale

**30 PHILANTHROPIE**

En 2018, investissez dans votre santé et celle de vos proches

**31 S'ENGAGER**

Les actualités de la Fondation



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

**Directeur de la publication :**

Denis Le Squer

**Comité de rédaction :**Valérie Lemarchandel  
Michèle Falque  
Delphine Torchard-Pagniez  
Valérie Riedinger  
Marion Méry  
Marie Birolini**Ont participé à la rédaction :**Carmille Aulas  
Stéphane Boumendil  
Catherine Brun  
Émilie Gillet  
Isabelle Guardiola  
Bruno Scala**Ont participé au dossier :**Erwan Bézard (parrain)  
Wassilios Meissner  
Jean-Christophe Corvol  
Elena Moro  
Afsaneh Gaillard  
David Devos**Conception et réalisation :****CITIZENPRESS**  
48, rue Vivienne, 75002 Paris.  
www.citizen-press.fr**Responsable d'édition :**

Carmille Aulas

**Direction artistique :**

David Corvaisier

**Secrétariat de rédaction :**

Alexandra Roy

**Couverture :** Istock**Chef de fabrication :**

Sylvie Esquer

**Impression :** Maury**Périodicité :** trimestrielle**Date et dépôt légal à parution :**

Avril 2018 • ISSN 0241-0338

Dépôt légal N° 8117



Retrouvez la Fondation pour  
la Recherche Médicale en ligne :

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



# Les chercheurs comptent sur votre générosité !

## Depuis plus de 70 ans, vous êtes aux côtés des chercheurs

car vous savez que votre engagement est indispensable pour, jour après jour, faire avancer la recherche médicale et lutter contre toutes les maladies.

## Ce nouveau numéro de *Recherche & Santé* apporte autant de preuves de l'efficacité de votre soutien.

Qu'il s'agisse des dernières innovations dans le domaine du maintien à domicile des personnes âgées (p. 6-7), des progrès enregistrés dans la protection de nos artères (p. 11), ou de la prise en charge des patients atteints de la maladie de Parkinson (dossier p. 20), votre générosité est source de progrès dans tous les secteurs de la recherche.

Suppression de l'impôt de solidarité sur la fortune (ISF) au profit de l'impôt sur la fortune immobilière (IFI), hausse de la CSG, instauration du prélèvement à la source pour l'impôt sur le revenu... **L'année 2018 s'ouvre sur une série de réformes fiscales.**

Sans rien ignorer de ce contexte, nous restons optimistes. **Votre générosité est notre moteur et nous sommes convaincus que vous serez toujours à nos côtés.**

Plus que jamais, nous comptons sur vous pour poursuivre cette belle aventure !



© Valérie Couteron

## DENIS DUVERNE

Président du Conseil de surveillance  
de la Fondation pour la Recherche Médicale





© Reportage photo : Nicolas Six

  
VOS DON EN ACTIONS  
**309 000 €**  
Financement attribué à  
l'équipe de Jean-François  
Arnal en 2016 pour  
cette recherche

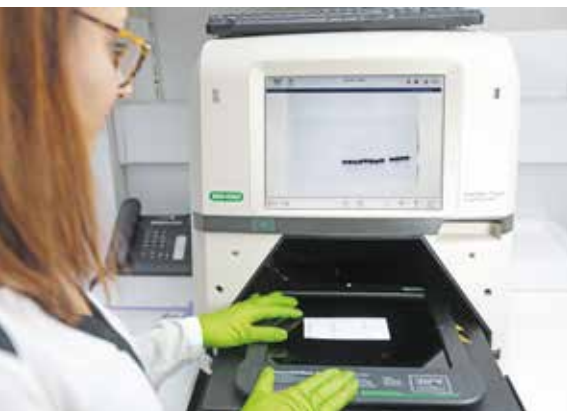
↑ Le Pr Jean-François Arnal est responsable, avec le Pr Pierre Gourdy, de l'équipe « Optimisation de la modulation du récepteur des œstrogènes en médecine », qui regroupe une quinzaine de chercheurs à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires à Toulouse.

## MÉNOPAUSE

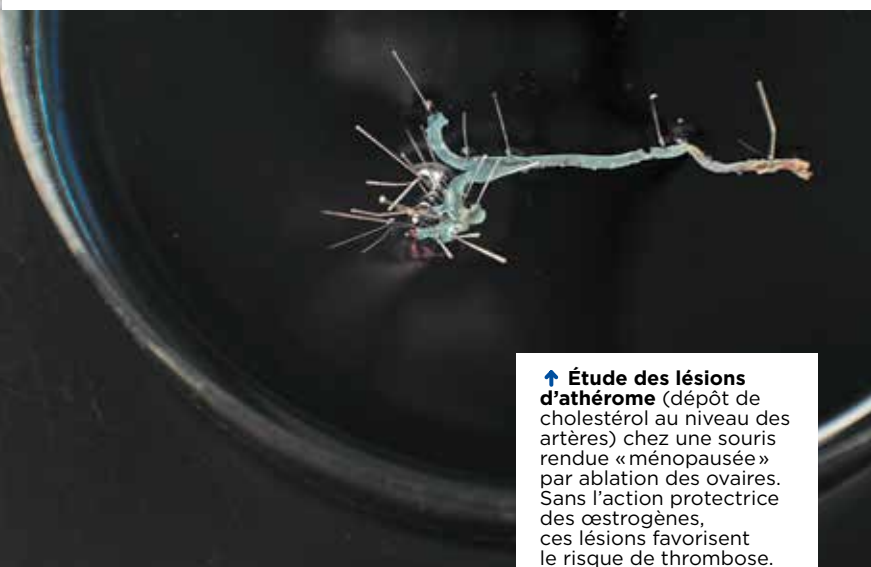
# Un coup de jeune pour le traitement de la ménopause

**Spécialiste des œstrogènes, le professeur Jean-François Arnal** travaille à la mise au point d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause sans effets secondaires. Avec pour objectif de pouvoir en faire bénéficier à davantage de femmes.

Les œstrogènes sont les **hormones** sexuelles féminines. Produits de la puberté à la ménopause, essentiellement par les ovaires, ils interviennent dans le développement, puis le maintien des organes sexuels, et le cycle menstruel. Le principal œstrogène, l'œstradiol, a de nombreuses autres cibles dans l'organisme : système cardiovasculaire, squelette, système nerveux central, peau, métabolisme... Ainsi, lorsque le taux d'œstradiol décline à la ménopause (à 51 ans en moyenne), divers troubles apparaissent : bouffées de chaleur, ostéoporose, diabète... Chez un tiers des femmes, ces troubles altèrent la qualité de vie. Le traitement hormonal substitutif (TSH) permet d'y remédier en apportant des œstrogènes. Son recours est néanmoins limité car il comporte des effets indésirables notables à long terme, comme un risque accru de cancer du sein ou de **thrombose** veineuse. L'équipe menée par Jean-François Arnal, à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, à



← **Mélissa Buscato, assistante ingénieur,** étudie le récepteur des œstrogènes dans plusieurs tissus provenant de souris exposées à différents œstrogènes, afin de comparer leurs effets respectifs.



↑ **Étude des lésions d'athérome** (dépôt de cholestérol au niveau des artères) chez une souris rendue « ménopausée » par ablation des ovaires. Sans l'action protectrice des œstrogènes, ces lésions favorisent le risque de thrombose.

↓ **L'équipe recherche chez la souris les gènes cibles** régulés lorsque le récepteur des œstrogènes est activé.



↑ **Coralie Fontaine, chercheuse dans l'équipe,** étudie l'effet des œstrogènes sur différentes populations cellulaires issues du sang circulant et de tissus.

Toulouse, cherche à élucider les mécanismes d'action complexes des œstrogènes dans les différents tissus. « *Notre objectif ultime est de mettre au point un TSH avec moins d'effets délétères* », résume le chercheur.

### La piste de l'œstrogène fœtal

Un œstrogène particulier, l'estérol, focalise l'attention du groupe. « *Il est produit uniquement par le foie du fœtus chez les grands singes, dont l'Homme*, souligne le P<sup>r</sup> Arnal. *Aux doses normalement prescrites dans le cadre d'un traitement des troubles de la ménopause chez la femme, il semble efficace et sans effet sur la coagulation, qui est à l'origine du risque de thrombose veineuse.* » L'équipe s'attache actuellement à comparer méticuleusement les effets respectifs de l'œstradiol et de l'estérol dans tous les tissus, chez la souris. « *Nous devons avant tout nous assurer de l'innocuité de cette substance.* » En parallèle, les scientifiques tentent de comprendre les mécanismes qui sous-tendent sa différence d'action.

**HORMONE :**  
substance produite par une glande, transportée par voie sanguine pour agir sur un tissu cible.

**THROMBOSE :**  
formation d'un caillot qui bouche un vaisseau sanguin.

**RÉCEPTEUR :**  
protéine sur laquelle se fixe un facteur spécifique (ici une hormone) pour relayer son action.

Pour cela, ils décortiquent le fonctionnement du **récepteur** aux œstrogènes. L'action de tous les œstrogènes est en effet médiée via le même récepteur, qui relaie le signal de l'hormone dans les cellules cibles. « *Il y a 4 ans, nous avons découvert, avec surprise, que l'œstradiol et l'estérol avaient des effets différents sur le récepteur, selon sa localisation dans la cellule. Grâce à un partenariat avec une entreprise pharmaceutique belge, nous espérons voir émerger dans les années à venir un nouveau traitement substitutif dans la ménopause.* » Si l'estérol tient ses promesses, la balance bénéfices/risques devrait être optimisée du fait d'un moindre risque de thrombose. ■



### Pour en savoir plus :

Découvrez le reportage vidéo réalisé dans le laboratoire de Jean-François Arnal sur [www.frm.org/rs](http://www.frm.org/rs)



## TECHNOLOGIE

# DomAssist, la plateforme au service des personnes fragiles

Dans le domaine de la santé, les nouvelles technologies suscitent de nombreux espoirs. Elles pourraient en particulier permettre le maintien à domicile des personnes âgées fragiles et en perte d'autonomie grâce à des dispositifs de surveillance et d'assistance. **C'est l'ambition du projet DomAssist. Hélène Sauzéron, chercheuse à l'Université de Bordeaux et à l'Inria, nous en explique le fonctionnement.**



MARINA  
CARRÈRE  
D'ENCAUSSE

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

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

© Nathalie Guyon

## Marina Carrère d'Encausse : Qu'est-ce que la plateforme DomAssist ? Comment fonctionne-t-elle ?

**Hélène Sauzéron :** DomAssist est un projet de plateforme domiciliaire multiservice, c'est-à-dire qu'il vise à offrir différents services de surveillance et d'assistance à domicile aux personnes **fragiles** ou **pré-fragiles**. L'idée est de leur proposer une sur-

veillance et une assistance « intelligentes » au plus près des routines quotidiennes. Pour cela, les services au sein d'un domicile sont choisis en concertation avec la personne utilisatrice pour être aux plus près de ses besoins. Concrètement, différents capteurs sont installés au domicile de la personne concernée : des contacteurs de portes ou tiroirs pour vérifier leur bonne fermeture, des détecteurs de mouvements, de consommation électrique. Ces capteurs sont reliés à une **passerelle « domotique »**, connectée en Wi-Fi à une tablette. Si bien que lorsqu'un problème est détecté par le système – la porte d'entrée est restée ouverte, par exemple – une notification est envoyée sur la tablette et l'utilisateur doit y répondre. S'il ne le fait pas, ou s'il signale un problème dans sa réponse, l'aidant qu'il a préalablement choisi est alerté par SMS. On vérifie aussi que les activités de la vie quotidienne sont bien effectuées : les détecteurs de mouvement et d'ouverture de porte fournissent des informations concernant la toilette, les repas, les levers et couchers, etc. DomAssist propose par ailleurs un volet « assistance » : des rappels de rendez-vous ou d'activités à réaliser

(prise de repas, de médicaments, ou événements importants pour la personne) peuvent être relayés sur la tablette. Tous ces appareils, les interfaces logicielles en particulier, sont bien sûr adaptés aux capacités physiques et cognitives de l'utilisateur. Un rapport d'activité peut être envoyé chaque semaine à l'utilisateur du système, ce qui permet de stimuler son autodétermination et, ainsi, de favoriser le maintien de son autonomie.

## M. C. D'E. : Qu'est-ce que l'autodétermination ?

**H. S. :** C'est l'un des facteurs que nous évaluons, et qui est très important. DomAssist permet l'installation personnalisée de diverses applications permettant la surveillance ou l'assistance. Plus la personne installe d'applications, plus on considère que son autodétermination est grande. C'est un gage de bien-être chez la personne.

## M. C. D'E. : Quels autres facteurs évaluez-vous pour juger de l'efficacité de cette technologie ?

**H. S. :** Nous mesurons en premier lieu l'autonomie domiciliaire ainsi que la **santé biopsychosociale**, et nous

## BIOGRAPHIE

HÉLÈNE SAUZÉRON,  
PROFESSEURE  
EN PSYCHOLOGIE ET  
SCIENCES COGNITIVES  
À L'UNIVERSITÉ  
DE BORDEAUX  
DEPUIS 2014

Après une thèse en psychologie du vieillissement et un postdoctorat en Belgique, Hélène Sauzéron obtient un poste à l'université de Bordeaux en 2002. En 2009, elle rejoint l'Institut des neurosciences de Bordeaux. Trois ans plus tard, elle intègre également l'équipe Phoenix de l'Inria.



**VOS DONS EN ACTIONS**  
**200 000 €**  
 Financement attribué par  
 la FRM en 2016 à **Hélène**  
**Sauzéon** pour évaluer  
 l'impact médico-social de  
 la plateforme DomAssist



© Thibaud Moritz - Andia.fr

observons certains indicateurs de santé, comme le nombre d'institutionnalisations et d'hospitalisations.

**M. C. D'E. : Où en est le projet ?**

**H. S. :** Une première étude pilote, DomAssist 24, s'est terminée en 2016. Elle est le fruit de la rencontre d'ex-

pertes de scientifiques – l'équipe Phoenix de l'Inria – et de professionnels du social – les services d'action sociale de Gironde (en particulier l'UDCCAS Gironde), très demandeurs de ce type de solutions. Pendant 6 mois, 24 utilisateurs ont testé la plateforme.

**M. C. D'E. : En quoi consiste cette nouvelle étude ?**

**H. S. :** Il s'agit cette fois de réaliser un essai clinique plus conséquent. Cent quarante personnes fragiles et pré-fragiles ont été recrutées pour bénéficier de DomAssist. Leurs performances vont être comparées à celles de 140 autres personnes n'en bénéficiant pas. L'étude va durer 24 mois, avec un premier bilan à 12 mois, en juin 2018.

L'évaluation du système sera réalisée par l'équipe Inserm « Psychoépidémiologie du vieillissement » (dirigée par Hélène Amieva). Les résultats devraient être connus fin 2019.

**M. C. D'E. : Quelles vont être les suites de ces études ?**

**H. S. :** Une start-up est en cours de création. Baptisée HomAssist, elle va commercialiser le système. Si les résultats de DomAssist 500 sont concluants, cela permettra à cette start-up d'associer un bénéfice de santé à son produit. ■

**FRAGILITÉ :**

une personne dite fragile remplit au moins trois des cinq critères physiques suivants (appelés critères de Fried) : perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse ou fatigue et activités physiques réduites. Une personne pré-fragile en remplit un ou deux. Notons que les facteurs psycho-sociaux (isolement, précarité économique...) sont des facteurs aggravants de la fragilité.

**PASSERELLE DOMOTIQUE :**

box qui permet de piloter l'ensemble des équipements qui y sont connectés, comme les interrupteurs, les portes de garage, les thermostats, etc.

**SANTÉ BIOPSYCHOSOCIALE :**

elle tient en compte aussi bien la santé physique (mesurée grâce aux facteurs biologiques) que la santé « morale » (mesurée par les facteurs psychosociaux).

**M. C. D'E. : Quels ont été les résultats ?**

**X. N. :** L'étude a fourni deux niveaux de résultats : d'une part, une analyse de l'ergonomie de la plateforme, à savoir son utilisabilité et son acceptabilité par les utilisateurs, et d'autre part, une évaluation de son impact sur la santé des utilisateurs.

Pour les deux niveaux, les résultats ont été concluants. Notamment, le niveau d'autonomie domiciliaire des utilisateurs de DomAssist se maintenait alors que celui des autres sujets (contrôles) évalués s'aggravait. De plus, la charge des aidants ne s'alourdissait pas. Nous avons donc récemment débuté une étude de plus grande ampleur, DomAssist 500.

GREFFE CARDIAQUE

# Des greffons cardiaques qui tiennent la distance

**Le projet Inovagraft a pour but de prolonger le temps de survie d'un cœur humain en dehors du corps.**

Ce dispositif pourrait faciliter le transport des greffons sur de longues distances, et augmenter ainsi le nombre de greffes cardiaques réalisables chaque année.



## Pourquoi le nombre de greffes cardiaques peine-t-il à augmenter ?

Alors que le nombre de greffes cardiaques réalisées en France est relativement stable (autour de 450 par an), le nombre de personnes inscrites sur liste d'attente ne cesse d'augmenter. Il avoisine actuellement 1 200 patients.

Plusieurs pistes sont étudiées par les chercheurs pour faire face à cette pénurie de greffons : le développement d'un cœur artificiel ou encore l'augmentation du nombre de donneurs potentiels, en allant chercher des greffons sur de plus grandes distances.

L'un des facteurs limitant qui explique cette pénurie est en effet la durée de survie d'un cœur hors du corps : aujourd'hui, elle n'excède pas 4 à 6 heures.

## Quel est l'objectif du projet Inovagraft ?

Actuellement, un cœur prélevé en vue d'une greffe est conservé dans un container en plastique contenant un **liquide physiologique amélioré**. Le tout est entreposé dans

### En France en 2016 :

- 4 748 personnes vivaient avec un cœur greffé
- 477 greffes cardiaques ont été réalisées
- 573 nouvelles personnes ont été ajoutées à la liste d'attente pour un cœur

de la glace. Cependant, même à basse température, les cellules cardiaques supportent mal d'être privées d'oxygène. Le but de la machine Inovagraft est de multiplier par 4 le temps de conservation des greffons cardiaques.

Ce dispositif, développé par René Ferrera et ses collègues du laboratoire CarMeN, assure une survie optimale au greffon, facilitant son transport sur de plus grandes distances.

## Concrètement, comment cela fonctionne ?

Le container de transport est remplacé par un système en plastique transparent et l'organe est perfusé. Un moteur permet de mettre en mouvement un liquide qui rentre par l'**aorte** et irrigue ainsi tout le tissu cardiaque. Il ne s'agit pas sim-

plement de remplir les oreillettes et les ventricules du cœur mais bien d'atteindre les cellules cardiaques elles-mêmes pour leur apporter de quoi prolonger leur survie.

Le liquide en question est un mélange qui contient une quinzaine de composants. Certains sont des nutriments, d'autres luttent contre d'éventuels dégâts liés à l'**ischémie**, et notamment le risque d'œdème.

## Où en est le projet actuellement ?

Un premier prototype a été testé avec des cœurs de cochons, dont la taille et les besoins métaboliques sont très proches d'un cœur humain. « Les essais ont montré qu'un cœur conservé 10 heures dans notre machine possède des propriétés tout à fait comparables à celles d'un cœur conservé 3 heures en simple immersion, résume René Ferrera. Nous visons maintenant 20 heures de conservation, ce qui permettrait de faire voyager un cœur d'un continent à l'autre ! »

Un deuxième prototype va être testé : il renfermera des capteurs permettant de mesurer en temps réel la concentration, dans le liquide, de



# AUGMENTER LA DURÉE DE SURVIE D'UN CŒUR

PRINCIPE  
INOVAGRAFT

La machine Inovagraft vise à multiplier par 4 le temps de conservation des greffons cardiaques. Une solution innovante pour permettre à plus de patients de bénéficier d'une greffe cardiaque.

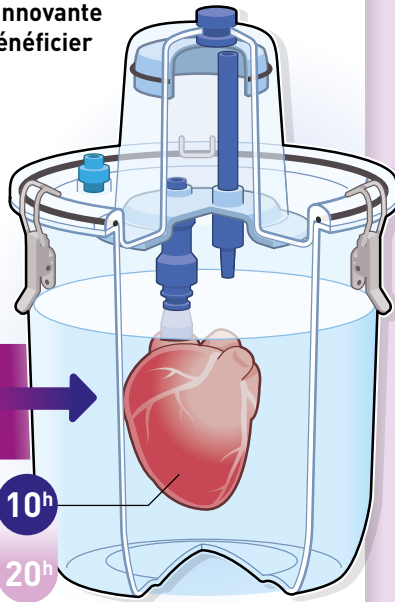
Dans les conditions de conservation actuelles, un cœur prélevé en vue d'une greffe survit entre 4 et 6 heures.

**POURQUOI ?** parce que les cellules cardiaques supportent mal d'être privées d'oxygène.

**L'INNOVATION :** on remplace la boîte par un système en plexiglas qui irrigue le cœur avec un liquide de conservation spécifique

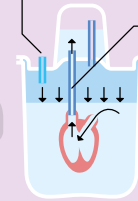
Le premier prototype testé a permis de conserver un cœur de cochon 10h.

L'équipe vise maintenant 20h de conservation avec un deuxième prototype plus élaboré.



## PHASE 1 : COMPRESSION

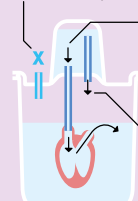
1 La compression pneumatique induit une surpression dans la chambre inférieure.



2 Le liquide de conservation dans lequel baigne le cœur traverse alors les cavités cardiaques et remonte dans l'aorte jusqu'au réservoir de la chambre supérieure.

## PHASE 2 : PERFUSION

3 La compression s'arrête.



4 Le liquide de conservation qui se trouve à ce moment dans la chambre supérieure redescend dans l'aorte et perfuse le cœur.

5 Le liquide de conservation en excès dans le réservoir retombe dans la chambre inférieure.

©Lorenzo Timon

certaines molécules produites par les cellules musculaires lorsqu'elles souffrent. Cette machine sera aussi « imagerie-compatible » : le cœur ainsi conservé pourra passer à l'IRM, au scanner ou même à l'échographie afin que les cardiologues puissent évaluer son état. Les équipes de recherche pourraient ainsi utiliser cette machine pour estimer les possibilités de transplantation à partir de **cœurs arrêtés**, pour l'instant non utilisés en France.

## Quelles recherches seront menées sur le liquide de conservation ?

« Depuis que l'on greffe des organes, ceux-ci ont toujours été conservés dans de la glace, entre 0 et 4°C, car c'est simple à mettre en œuvre, rappelle René Ferrera. Mais la température idéale pourrait plutôt se situer entre 10 et 12°C. » Grâce à ce

deuxième prototype qui sera équipé d'un thermostat, les chercheurs comptent bien identifier la température optimale de conservation. Par ailleurs, un accord a été passé avec une entreprise de biotechnologies bretonne, Hemarina, qui met au point un sang artificiel à partir d'hémoglobine de vers marins. « L'objectif est de trouver un moyen d'apporter efficacement de l'oxygène aux cellules cardiaques pendant le transport du greffon. » ■

## AVEC RENÉ FERRERA

Ingénieur de recherche, responsable de la thématique « Ischémie froide, cardioprotection et transplantation » au laboratoire CarMeN Lyon (Inserm, Inra, Université Lyon 1, Insa).

## LIQUIDE PHYSIOLOGIQUE AMÉLIORÉ :

liquide dont la concentration en ions est similaire à celle du sang, et qui contient en plus quelques nutriments.

### AORTE :

c'est la plus grosse artère de l'organisme, elle part du ventricule gauche du cœur et distribue le sang oxygéné dans le corps.

### ISCHÉMIE :

diminution voire arrêt de la circulation sanguine dans un organe, ce qui provoque un arrêt de l'oxygénation de ses tissus.

### CŒUR ARRÊTÉ :

aujourd'hui les greffons cardiaques ne sont prélevés que sur des personnes en état de mort cérébrale dont le cœur bat encore. Mais les médecins étudient la possibilité d'utiliser le cœur de personnes mortes d'un arrêt cardiaque. C'est ce qu'on appelle un cœur arrêté.

## VIRUS ZIKA

# Les mécanismes à l'origine de la microcéphalie dévoilés

**Pourquoi le virus Zika est-il associé à un risque de microcéphalie chez les bébés infectés *in utero* ?** Pour la première fois, un consortium international de chercheurs fournit un éclairage sur les mécanismes en cause : parvenu dans le cerveau du fœtus, le virus Zika infecte les cellules souches à l'origine de la formation des **neurones**. Or cette infection bloque le programme de différenciation qui permet de produire les neurones **corticaux**. Par ailleurs, l'infection des neurones nouvellement formés génère un signal de stress chronique qui aboutit à leur mort. Le cumul de ces deux processus, spécifiques du virus Zika, explique donc comment il peut interférer avec la croissance normale du cerveau au cours du développement embryonnaire. Selon le Pr Marc Lecuit, qui a codirigé l'étude à l'Institut Pasteur, ces résultats devraient conduire à l'élaboration de stratégies thérapeutiques. ■

Source : *Nature Neuroscience*, décembre 2017

### MICROCÉPHALIE :

malformation congénitale irréversible caractérisée par une taille de la tête inférieure à la normale corrélée à un développement incomplet du cerveau.

### NEURONE :

cellule nerveuse responsable de la transmission des informations dans le cerveau et le reste du corps.

### CORTICAL :

qui est situé dans le cortex cérébral, la couche externe du cerveau qui est le siège des fonctions cognitives.



© iStock

## VIRUS DE LA FIÈVRE DE LA VALLÉE DU RIFT

# UN MÉCANISME DE L'INFECTION DÉCOUVERT

**Le virus de la fièvre de la Vallée du Rift est un virus épidémique dangereux qui sévit surtout dans les cheptels en Afrique.**

Transmis par des moustiques ou par contact avec le bétail malade, il peut conduire, chez l'Homme, à des **encéphalites** sévères et à des fièvres hémorragiques graves, parfois mortelles. Pour se propager chez l'hôte, le virus doit fusionner avec la membrane des cellules. Un groupe de chercheurs vient d'en percer le mécanisme précis : une protéine particulière, présente en surface du virus, s'insère directement dans la membrane des cellules. Félix Rey, responsable de l'unité de Virologie structurale (Institut Pasteur/CNRS, Paris), qui a coordonné cette étude menée en collaboration avec l'université de Göttingen,

détaille : « Nous avons découvert que cette protéine virale présente une « poche » qui reconnaît spécifiquement certains lipides constituant la membrane cellulaire. Qui plus est, cette poche de reconnaissance est aussi présente chez des protéines d'enveloppe d'autres virus comme celui de la dengue, du virus Zika ou du virus chikungunya. » Cette avancée importante pourrait donc mener au développement de nouvelles thérapies antivirales ciblant cette poche pour empêcher l'entrée du virus dans les cellules de l'hôte. ■

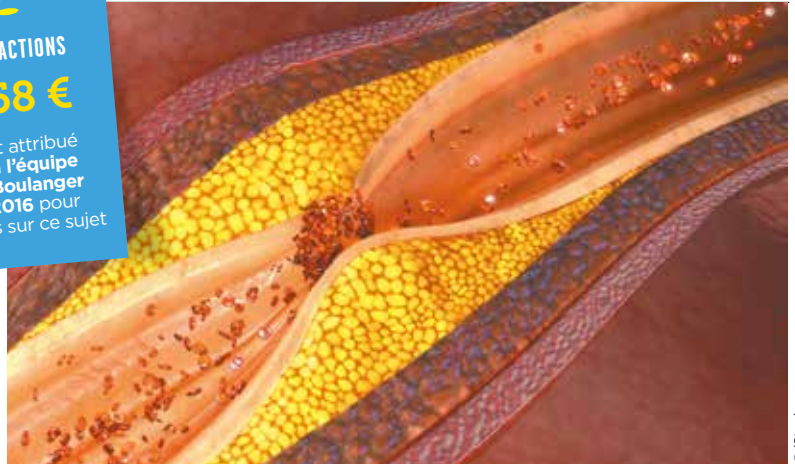
Source : *Science*, novembre 2017

### ENCÉPHALITE :

inflammation de l'encéphale (partie supérieure du système nerveux central, comprise dans la boîte crânienne).

  
VOS DON EN ACTIONS  
**330 858 €**  
Financement attribué  
par la FRM à l'équipe  
de Chantal Boulanger  
en 2011 et 2016 pour  
ses recherches sur ce sujet

## ATHÉROSCLÉROSE QUAND NOS ARTÈRES SE DÉFENDENT NATURELLEMENT



© iStock

**D**es chercheurs français viennent de comprendre comment nos artères réussissent à éviter la formation des plaques d'athérome. Une découverte qui pourrait peut-être à l'avenir permettre de prévenir l'athérosclérose, une maladie dégénérative des vaisseaux sanguins due au dépôt de plaques d'athérome sur leur paroi, et qui menace insidieusement la santé de nos artères. Avec l'âge et certains facteurs de risque (taux élevé de cholestérol, diabète, obésité, tabagisme...), la plaque d'athérome, constituée de dépôts lipidiques, se développe progressivement. Elle peut devenir instable et se rompre, entraînant alors

la formation d'un caillot dans la circulation sanguine, ce qui peut provoquer un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde. Jusqu'alors, la localisation de ces plaques intriguait les scientifiques : en effet, elles sont surtout présentes dans les bifurcations et les coudes des artères, là où le flux sanguin exerce le moins de forces de frottement. Les parties des artères soumises à un frottement plus intense de la circulation sanguine semblent, quant à elles, protégées des plaques d'athérome. Une étude menée par Chantal Boulanger et Pierre-Emmanuel Rautou, au Centre de recherche cardiovasculaire de Paris, explique

enfin ce phénomène. Les cellules qui tapissent la face interne des artères sont capables de dégrader et de recycler leurs propres composants. « Ce processus s'appelle l'autophagie », précise la chercheuse. Face à un stress, il permet à ces cellules de se maintenir saines. « Cet auto-entretien de la paroi artérielle prévient la formation des plaques d'athérome, poursuit-elle. Mais, surtout, nous avons découvert que les frottements de la circulation sanguine stimulent fortement l'autophagie des cellules de surface. Nous tenons peut-être là une clé pour inhiber le développement de l'athérosclérose. » ■  
Source : PNAS, septembre 2017

## INFARCTUS CÉRÉBRAL Une intervention cardiaque contre la récurrence

La majorité des accidents vasculaires cérébraux sont dus à l'obstruction d'une artère cérébrale par un caillot : on parle d'infarctus cérébral. Dans de nombreux cas, leur origine n'est pas expliquée. Les médecins et chercheurs pensent qu'une anomalie cardiaque fréquente, appelée foramen ovale perméable (FOP), pourrait être en cause dans certains cas. Cette anomalie correspond à la persistance d'un canal entre les deux oreillettes du cœur. Afin de valider cette hypothèse,

le Pr Jean-Louis Mas (service de neurologie de l'hôpital Sainte-Anne, Paris) et le Pr Gilles Chatellier (unité de Recherche clinique de l'hôpital européen Georges-Pompidou, Paris) ont coordonné durant 10 ans un essai clinique chez 663 patients âgés de 16 à 60 ans ayant eu un infarctus cérébral récent attribué à un FOP. Leurs résultats montrent que la fermeture du FOP au moyen d'un dispositif médical mis en place par voie endovasculaire, en association avec un traitement antiplaquettaire, permet de prévenir

la récurrence d'infarctus cérébral. Cette étude ouvre des perspectives thérapeutiques inédites. ■

Source : The New England Journal of Medicine, septembre 2017

### OREILLETTES:

Cavités situées dans la partie supérieure (droite ou gauche) du cœur. Chacune communique avec un ventricule (cavité inférieure) qui lui est associé.

### ENDOVASCULAIRE:

qui passe par l'intérieur des vaisseaux.



## MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

## DES MARQUEURS TRÈS PRÉCOCES CHEZ DES PERSONNES À RISQUE

Le diagnostic précoce des maladies neurodégénératives est un enjeu majeur pour espérer un jour traiter les malades, car l'apparition des symptômes cliniques n'est que la traduction d'une évolution pathologique de plusieurs dizaines d'années dans le cerveau. Un pas considérable vient d'être franchi grâce à une étude menée à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), à Paris, en collaboration avec les CHU de Limoges, Rouen et Lille. Elle a permis d'identifier, pour la première fois, des marqueurs très précoces de maladies neurodégénératives chez des individus de moins de 40 ans sans symptôme, mais présentant un risque de développer une **dégénérescence fronto-temporale (DFT)** ou une **sclérose latérale amyotrophique (SLA)**. En effet, ces personnes portent une mutation du gène C9orf72,

la cause génétique commune la plus fréquente de ces deux maladies. Elle est présente chez plus de 35 % des patients atteints de SLA et environ 25 % de ceux souffrant de DFT. Les scientifiques ont découvert des altérations cognitives et structurelles très précoces chez ces sujets, notamment dans certaines régions profondes du cerveau et dans les régions frontales et temporales qui sont touchées par la maladie. Elles sont détectables en moyenne 25 ans avant le début des symptômes. À terme, ces marqueurs pourraient être utilisés pour diagnostiquer très tôt la maladie, dès le début du processus lésionnel et avant que celui-ci n'entraîne des lésions cérébrales irréversibles. Ces marqueurs devraient ainsi permettre de traiter les personnes à risque avant le début des symptômes cliniques et de suivre l'effet des futurs traitements. ■

Source : JAMA Neurology, décembre 2017

**NEURODÉGÉNÉRATIVE :**

se dit d'une maladie qui provoque une détérioration progressive du système nerveux.

**DÉGÉNÉRESCENCES FRONTO-TEMPORALES :**

Apparentées à la maladie d'Alzheimer, ces pathologies sont dues au dysfonctionnement des régions frontales et temporales du cerveau. Elles se révèlent le plus souvent entre 50 et 65 ans par un ensemble de symptômes : troubles du comportement, du langage, des conduites alimentaires, apathie, repli social...

**SLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE :**

ou maladie de Charcot : maladie neurodégénérative due à la destruction des neurones moteurs qui commandent les mouvements. Elle se traduit par un déficit moteur progressif puis une paralysie des muscles des jambes et des bras, des muscles respiratoires, de la déglutition et de la parole.

## MALADIE D'ALZHEIMER

## Un modèle animal à haut potentiel

Une équipe française de chercheurs, dirigée par le Dr Jérôme Braudeau, a développé, pour la première fois, un modèle animal qui reproduit les anomalies biologiques et la progression de la maladie d'Alzheimer. En effet, deux types de lésions dégénératives sont observées chez les patients : des agrégats d'une protéine (appelée Tau) dans les **neurones** et des plaques formées par l'accumulation

d'une molécule, le peptide bêta-amyloïde, entre les neurones. Ces atteintes se développent silencieusement dans le cerveau durant au moins 20 ans avant l'apparition des symptômes cliniques de la maladie (perte de mémoire et démence, notamment), qui signent un stade irréversible. L'enjeu est donc de diagnostiquer et traiter les patients avant qu'il ne soit trop tard. Avec ce nouveau modèle de rongeur, les scientifiques vont enfin pouvoir étudier cette phase précoce et identifier des marqueurs sanguins utiles au diagnostic, mais aussi tester de nouvelles thérapeutiques. ■



Source : Cerebral Cortex, octobre 2017

**NEURONE :**

cellule nerveuse responsable de la transmission des informations dans le cerveau et le reste du corps.

  
**VOS DONNS EN ACTIONS**  
**371 520 €**  
Financement attribué par la FRM à l'équipe de **Lionel Naccache** en 2015 pour ses recherches sur le sujet



## CONSCIENCE UN NOUVEL INDICATEUR DE L'ÉTAT DE CONSCIENCE

**D**ifférencier un état végétatif, dans lequel le patient est éveillé mais non conscient, d'un état de conscience minimale est une question importante, aussi bien pour le pronostic neurologique du patient et sa prise en charge, que pour l'information des familles. Pour évaluer l'état de conscience, les médecins se basent actuellement sur l'examen clinique et sur l'analyse complexe de plusieurs paramètres cérébraux obtenus notamment grâce à l'IRM ou à l'électroencéphalogramme (EEG). Mais ces examens nécessitent des équipements lourds. Une approche novatrice, explorant l'interaction entre le cœur et le cerveau, pourrait constituer un nouvel outil. En effet, en étudiant 127 patients, une équipe de chercheurs de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, à Paris, a découvert que les cycles des battements cardiaques étaient modulés en réponse à une stimulation sonore chez les patients conscients ou en état de conscience minimale, mais pas chez les patients en état végétatif. Jacobo Sitt, le chercheur qui a dirigé cette étude, de conclure : « Cet examen est donc un bon indicateur de l'état de conscience. Facile à réaliser au lit du patient en complément de l'EEG, il permet d'affiner le diagnostic. »

Devant les perspectives offertes, l'équipe travaille à élargir le test à d'autres processus, comme la respiration. ■

Source : *Annals of Neurology*, octobre 2017

## MOUVEMENTS ANORMAUX FONCTIONNELS De l'intérêt de la stimulation magnétique transcrânienne

**L**e mécanisme d'action de la **stimulation magnétique transcrânienne (TMS)** dans le traitement des **mouvements anormaux fonctionnels** vient d'être en partie élucidé.

Les mouvements anormaux fonctionnels regroupent un ensemble de symptômes qui peuvent être très invalidants : tremblements, secousses musculaires, troubles de la marche, etc. Ils concernent plus de 10 % des motifs de consultation spécialisée, apparaissent sans cause et restent sans traitement efficace à ce jour. Récemment, la technique de stimulation magnétique transcrânienne est apparue comme bénéfique pour améliorer les capacités motrices des patients. Pour comprendre par quel mécanisme elle exerçait son action, une étude a été conduite sur 33 patients

à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, à Paris. Selon Béatrice Garcin, neurologue et premier auteur de l'étude, l'activité des neurones n'est pas directement modifiée ; l'effet est plutôt comportemental : « Nous pensons qu'en induisant la contraction du membre atteint, la TMS aide le patient à prendre conscience qu'il fonctionne normalement quand il est stimulé. Une prise de conscience qui favoriserait un réapprentissage moteur. » Une hypothèse encore à confirmer. ■

Source : *Frontiers in Neurology*, juillet 2017

### STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE :

technique non invasive qui consiste à appliquer un champ magnétique en surface du crâne pour moduler l'activité électrique des neurones de la région ciblée et des réseaux qui y sont connectés (voir photo ci-dessous).



  
**VOS DONNS EN ACTIONS**  
**60 000 €**  
Financement attribué par la FRM à **Béatrice Garcin** en 2015 pour sa thèse sur le sujet

© Inserm-Delapierre, Patrick



## MICROBIOTE Un nouvel antidouleur produit par une bactérie

Une bactérie *Escherichia coli* Nissle 1917 est un **probiotique** récemment utilisé comme traitement par voie orale du syndrome de l'intestin irritable. Une équipe de l'Institut de recherche en santé digestive (Inserm/Inra/Université Toulouse III – Paul Sabatier, ENVT) dévoile comment cette bactérie agit contre la douleur viscérale. Elle produit un **neurotransmetteur**, le GABA, qui se lie à un acide gras pour former une molécule capable de traverser la barrière intestinale. Ensuite, cette dernière se fixe sur les neurones sensitifs et inhibe le message nerveux correspondant à la sensation de douleur. Les chercheurs envisagent de tester cette molécule comme médicament antidouleur lors d'essais thérapeutiques chez l'homme : « On peut espérer qu'elle entraîne moins d'effets secondaires que ceux provoqués par la morphine », a déclaré Nicolas Cenac, chercheur Inserm. ■

Source : *Nature Communication*, novembre 2017

### PROBIOTIQUE :

micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est consommé en quantités adéquates, produit un bénéfice pour la santé de l'hôte (définition OMS, 2001).

### NEUROTRANSMETTEUR :

molécule produite par un neurone et capable d'agir sur d'autres neurones.

VOS DONS EN ACTIONS  
**300 000 €**  
Financement attribué par la FRM en 2014 à l'équipe d'Agnès Lehuen pour cette recherche



© iStock

## DIABÈTE DE TYPE 1 VERS UNE DÉTECTION PLUS PRÉCOCE

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire du malade attaque le pancréas, l'organe qui produit l'insuline, l'hormone régulatrice du taux de sucre dans le sang. On sait aussi que des altérations de la muqueuse intestinale sont impliquées dans le développement de cette maladie. C'est pourquoi des chercheurs de l'Institut Cochin (CNRS/Inserm/Université Paris-Descartes) et de l'hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP, Paris) se sont intéressés aux liens entre cette muqueuse et le système immunitaire. En étudiant des animaux qui développent un diabète,

ainsi que des prélèvements sanguins de malades, ils ont découvert que certaines cellules immunitaires, appelées cellules T invariées associées aux muqueuses (ou MAIT), sont altérées avant même l'apparition des symptômes cliniques de la maladie. Ces cellules semblent se concentrer dans le pancréas. Les chercheurs ont par ailleurs montré qu'elles sont impliquées dans la destruction des cellules pancréatiques. Ainsi, les MAIT pourraient servir de biomarqueur précoce du diabète de type 1, voire de nouvelle cible thérapeutique. ■

Source : *Nature Immunology*, octobre 2017

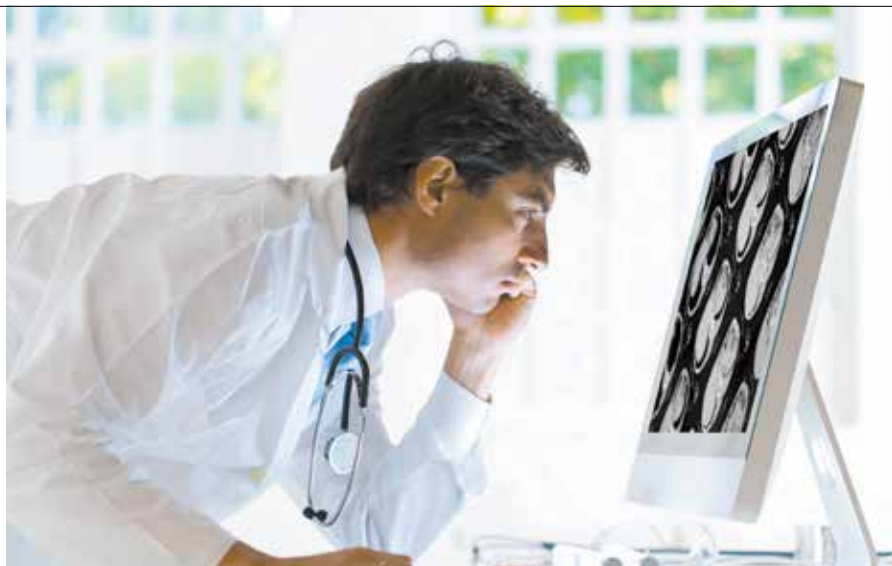


## CANCERS DU PANCRÉAS

# Les distinguer pour mieux les soigner

Le cancer du pancréas est associé au pronostic le plus sombre : actuellement, moins de 5 % des personnes atteintes sont encore en vie cinq ans après le diagnostic de leur maladie. Les chercheurs multiplient donc les études pour tenter de mieux comprendre ces tumeurs.

Récemment, une équipe du Centre de recherche en cancérologie de Marseille (Inserm/CNRS/Aix-Marseille Université/Institut Paoli-Calmettes), en collaboration avec l'Université du Wisconsin (États-Unis), a créé une banque de plusieurs dizaines de tumeurs pancréatiques vivantes. Les chercheurs se sont ensuite intéressés aux altérations dans l'expression des gènes de ces tumeurs et aux



© iStock

modifications de type **épigénétique**, notamment. Ce travail a permis de distinguer deux sous-types principaux de tumeurs pancréatiques, associés à des conséquences cliniques différentes. Les cibles thérapeutiques seraient donc différentes entre ces deux groupes. ■

Source : *Cell Reports*, novembre 2017

**MODIFICATION ÉPIGÉNÉTIQUE :**  
altération chimique de l'ADN qui ne modifie par sa séquence même, mais influence son expression et donc son fonctionnement.

## CANCER DU SEIN

# CIBLER LES « TRIPLE NÉGATIFS »

Environ 20 % des cancers du sein sont dits « **triple négatifs** ». Ces cancers sont associés à un mauvais pronostic. Pour lutter contre ce cancer, seule la chimiothérapie est disponible et il n'existe aucune thérapie ciblée, des traitements plus efficaces et mieux tolérés. Des chercheurs du Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM) (Inserm/CNRS/Aix-Marseille Université/Institut Paoli-Calmettes) ont identifié une molécule spécifique de ce type de cancer du sein et présente à la surface des cellules : la nectine-4. Ils ont développé un **anticorps** capable de s'y lier spécifiquement et l'ont conjugué à un médicament anticancer. Cet anticorps-

médicament pénètre dans la tumeur et détruit les cellules cancéreuses. Testé sur des modèles animaux, ce protocole a permis de faire régresser voire d'éliminer des tumeurs triple négatives et leurs métastases. Les chercheurs du CRCM vont poursuivre leur recherche sur d'autres modèles animaux et d'autres cancers exprimant eux aussi la nectine-4. ■

Source : *Annals of Oncology*, décembre 2017

### CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF :

On parle de cancers du sein « triple négatifs » car ils sont « négatifs » pour la présence de trois récepteurs à la surface de cellules tumorales.

### ANTICORPS :

molécule qui détecte et se lie à d'autres molécules de manière spécifique.



© iStock



VOS DON EN ACTIONS  
**296 000 €**

Financement attribué par la FRM à l'équipe de **Daniel Olive** en 2014 pour ses recherches sur le sujet



**VOS DONN EN ACTIONS**  
**500 000 €**  
 Financement attribué par la FRM à l'équipe de Guido Kroemer en 2008 pour ses recherches

## CANCER

# Antibiotiques et immunothérapie ne font pas bon ménage

**C**es dernières années, l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge de certains cancers. Mais cette technique, qui vise à stimuler le système immunitaire du patient pour qu'il s'attaque à la tumeur, n'est pas efficace chez tous les malades. Différentes études dans le monde ont révélé que l'immunothérapie est influencée par la composition du **microbiote intestinal**. Or cette dernière peut être déséquilibrée par un traitement antibiotique. Des chercheurs français viennent ainsi de montrer que la prise d'antibiotiques deux mois avant et jusqu'à un mois après le début d'une immunothérapie a un impact

négalif sur la survie des patients atteints de cancer du poumon, du rein ou de la vessie. Par ailleurs, ces chercheurs ont également mené des études sur la souris et soulignent que l'abondance de la bactérie intestinale *Akkermansia muciniphila* dans leur microbiote est associée à une meilleure réponse. Une bonne base de travail pour développer des traitements combinant bactéries et immunothérapies. ■

Source : Science, janvier 2018

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

**VOS DONN EN ACTIONS**  
**150 004 €**  
 Financement attribué par la FRM en 2012 et 2014 à Alice Emptoz pour cette recherche

## MALADIE GÉNÉTIQUE

# L'ouïe et l'équilibre restaurés dans le syndrome de Usher

**D**es chercheurs parisiens et clermontois sont parvenus à restaurer une audition partielle et l'équilibre de rongeurs modèles du syndrome de Usher, grâce à une **thérapie génique**. Le syndrome de Usher de type 1G est une maladie génétique qui se caractérise par une surdité profonde, des troubles sévères de l'équilibre et une cécité progressive. Elle est liée à des mutations qui affectent le gène USH1G, impliqué dans la cohésion des **cellules ciliées**. Juste après la

naissance des rongeurs, et alors que les systèmes auditifs et vestibulaires étaient déjà développés, ils ont réalisé une injection unique de copies normales du gène USH1G dans leur oreille interne. Pour Saaïd Safieddine, principal auteur de cette étude : « Nous venons de prouver qu'il est possible de corriger partiellement une forme génétique particulière de surdité accompagnée de troubles de l'équilibre. La fenêtre de temps pour traiter efficacement le syndrome de Usher de type 1 par thérapie

génique pourrait être plus large qu'initialement envisagé. » Les chercheurs espèrent désormais lancer un essai clinique chez l'homme. ■

Source : PNAS, septembre 2017

**CELLULES CILIÉES :**  
 les cellules ciliées présentes dans l'oreille interne sont impliquées dans la transformation des vibrations sonores en message nerveux (système auditif) et dans la perception des mouvements et de l'équilibre.



© iStock

## MALADIES GÉNÉTIQUES UN CHAMPIGNON POUR SOIGNER LA MUCOVISCIDOSE ?

**E**n passant au crible de nombreux extraits naturels issus de la collection du Muséum national d'histoire naturelle, deux équipes françaises ont montré que l'un d'entre eux pourrait avoir un effet bénéfique sur les cellules issues de patients atteints de mucoviscidose. Cet extrait provient du clitocybe inversé, un champignon comestible fréquent dans diverses régions françaises et européennes. Dans des cellules en culture, l'extrait s'est montré capable de restaurer très efficacement l'expression du gène déficient impliqué dans cette maladie génétique. « Cette découverte est porteuse d'espoir, a résumé Fabrice Lejeune, chercheur Inserm. Mais les étapes à franchir avant d'aboutir à une réelle stratégie thérapeutique sont encore nombreuses ! » Reste en effet à isoler la molécule active de cet extrait, à vérifier son efficacité sur le long terme et à garantir son absence de toxicité chez l'homme. ■

Source : PLoS One, novembre 2017

## TROUBLES DU COMPORTEMENT Les perturbateurs endocriniens incriminés

**A**fin d'étudier l'association entre les expositions aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse et le comportement des enfants, des chercheurs français se sont penchés sur une cohorte de 500 garçons nés entre 2003 et 2006 et leurs mères. Des études *in vitro* et chez l'animal avaient préalablement montré que certains perturbateurs endocriniens pouvaient interagir avec les systèmes hormonaux impliqués dans le développement du système nerveux central. C'est pourquoi les chercheurs ont souhaité en comprendre les conséquences chez l'homme. Les travaux montrent qu'une exposition à certains phénols pendant la grossesse est associée à des troubles du comportement chez les enfants entre 3 et 5 ans.

Il s'agit plus particulièrement du bisphénol A (interdit dans tous les contenants alimentaires en France depuis janvier 2015), du triclosan (agent antibactérien présent dans certains dentifrices et savons), et du DBP (dans les plastiques type PVC, certaines colles, vernis à ongles et laques pour les cheveux). Les chercheurs vont désormais s'intéresser à une nouvelle cohorte incluant des petites filles. Il est probable en effet que leur sensibilité aux perturbateurs endocriniens soit différente de celle des garçons. ■

Source : Environmental Health Perspectives, septembre 2017

**PERTURBATEURS ENDOCRINIENS :** molécules présentes dans l'environnement ou l'alimentation qui altèrent le fonctionnement du système hormonal humain et peuvent avoir des conséquences néfastes pour la santé.



© iStock

  
VOS DON EN ACTIONS  
**807 979 €**  
En 2003, la FRM a participé à la phase initiale d'une vaste étude de cohorte dont les résultats continuent d'être publiés





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

**CANCER**

**« Jeûner permet-il de mieux combattre le cancer ? »**

**L**a pratique du jeûne connaît une médiatisation importante dans notre pays, et compte de plus en plus d'adeptes. Certains n'hésitent pas à en vanter les bienfaits pour la prévention et même au cours du traitement de certaines maladies, dont le cancer. Des allégations sur lesquelles le Réseau national alimentation cancer recherche (NACRe) a récemment fait le point, avec le soutien de l'Institut national du cancer (INCa).

Le rapport du réseau NACRe reprend tous les travaux scientifiques disponibles sur le sujet. Il souligne qu'aucune étude ne permet à ce jour de conclure que ces régimes présentent un quelconque intérêt dans la prévention ou lors de la prise en charge d'un cancer. Au contraire même, ce rapport rappelle que le jeûne pourrait avoir des effets délétères : « *Au cours des traitements des cancers, la pratique du jeûne ou de régimes restrictifs présente un risque d'aggravation de la dénutrition et de la sarcopénie, deux facteurs pronostiques péjoratifs.* » En septembre 2017, à l'occasion d'un colloque international à l'Institut Gustave-Roussy (Villejuif), des chercheurs américains ont cependant évoqué un possible intérêt du régime cétogène (à très faibles teneurs

en glucides). D'après les études menées *in vitro* et chez l'animal, ce régime protégerait les cellules saines en les rendant plus résistantes aux traitements par chimiothérapie et radiothérapie, et il permettrait à ces traitements de mieux s'attaquer aux cellules cancéreuses. Des études sont en cours pour vérifier cette hypothèse chez des patients. Reste qu'il s'agit d'un régime complexe et difficile à suivre, qui ne peut être envisagé qu'avec l'accompagnement d'un spécialiste. Le rapport du réseau NACRe est formel : « *En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de ne pas pratiquer le jeûne ou un régime restrictif au cours de la prise en charge d'un cancer.* » ■

Pour en savoir plus : [ww.inra.fr/nacre](http://ww.inra.fr/nacre)

Avec le Dr Paule Latino-Martel, directrice de recherche Inra, coordinatrice du réseau NACRe.

**SARCOPÉNIE :**

diminution de la masse musculaire qui s'observe surtout chez les personnes âgées. Chez les malades du cancer, la sarcopénie peut augmenter la toxicité des chimiothérapies et donc obliger les médecins à diminuer les doses de traitement.

En Allemagne ou au Canada, des approches médicalisées du jeûne se sont développées au cours du XX<sup>e</sup> siècle, jusqu'à la création d'établissements médicaux dédiés. En France, la pratique est relativement récente et plutôt associée aux médecines alternatives. Il existe différentes modalités de régimes restrictifs plus ou moins contraignantes :

- **jeûne intermittent** : arrêt complet de la prise alimentaire sans restriction hydrique pendant une durée variable (quelques heures à quelques jours), de manière répétée ou non ;
- **restriction calorique** : diminution des apports énergétiques par rapport aux apports recommandés, sans limitation hydrique ni en vitamines et oligo-éléments ;
- **restriction ciblée** : il peut s'agir d'une diminution des apports protéiques sans réduction des apports caloriques totaux, ou d'une réduction des apports glucidiques avec ou sans restriction des apports caloriques totaux. Le régime cétogène se caractérise ainsi par un apport quasi nul en glucides mais très riche en lipides.

## BIEN VIEILLIR

### « La méditation permet-elle de mieux vieillir ? »

**C**es dernières années, les études scientifiques démontrant l'intérêt de la méditation pour notre santé se sont multipliées. D'après ces travaux, elle permettrait de réduire le niveau de stress et d'anxiété, d'améliorer la qualité du sommeil et même de diminuer le risque de maladies cardiovasculaires. Des chercheurs Inserm de Lyon et Caen ont décidé quant à eux d'évaluer son impact sur le vieillissement cérébral. Avec l'âge, on constate une diminution progressive du volume cérébral et du métabolisme du glucose dans le cerveau, avec pour conséquences le déclin des fonctions cognitives. Or cette évolution peut

être amplifiée par le stress et le manque de sommeil, deux facteurs sur lesquels la méditation aurait une influence bénéfique. Grâce à des techniques d'imagerie médicale, les chercheurs ont étudié le cerveau de six personnes âgées en moyenne de 65 ans et cumulant entre 15 000 et 30 000 heures de méditation. Ils les ont comparés aux cerveaux de 67 personnes du même âge n'ayant jamais médité. Résultat : certaines zones cérébrales ont un volume et/ou un métabolisme plus importants chez les méditants. Et ces zones « sont spécifiquement



© iStock

celles qui déclinent le plus avec l'âge », précise Gaëlle Chételat. Ces résultats suggèrent ainsi que la méditation pourrait avoir un effet positif sur le vieillissement cérébral, probablement en permettant une réduction du stress et des problèmes de sommeil, qui ont tendance à augmenter avec l'âge. ■

Avec Gaëlle Chételat, unité Inserm « Physiopathologie et imagerie des maladies neurologiques », U1237, Caen.

La méditation est une pratique spirituelle très ancienne d'origine orientale, et plus précisément bouddhique. C'est une pratique posturale et mentale qui consiste à s'immobiliser dans une position précise, assis en tailleur ou allongé par exemple, et à ralentir le rythme de ses pensées pour tenter de faire le vide dans son esprit. Objectif : se placer dans un état contemplatif. Il existe de nombreuses techniques différentes, non spirituelles et adaptées à la culture occidentale. La méditation pleine conscience est sans doute la plus accessible : il s'agit d'être le plus conscient possible de l'instant présent, de ses sensations, pensées et émotions, sans tenter de les diriger ou de les analyser. Autrement dit : « S'arrêter et observer, les yeux fermés, ce qui se passe en soi et autour de soi. Seulement observer sans juger ni attendre quoi que ce soit », résume le psychiatre Christophe André, qui a popularisé cette pratique en France.



© C. Abramowitz



**Partenariat avec France Inter**  
Retrouvez ce dossier dans « La tête au carré » de Daniel Fievet.

**JEUDI 26 AVRIL DE 14 À 15H.**

© iStock

# MALADIE DE PARKINSON :

## de nouvelles pistes de recherche

**Ces dernières années, les progrès de la recherche ont permis d'améliorer la prise en charge des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.**

Mais on peine encore à traiter les autres symptômes, et surtout, on ne sait toujours pas freiner la progression des lésions cérébrales qui en sont à l'origine. Plusieurs stratégies de neuroprotection sont à l'étude. Les chercheurs travaillent aussi à la découverte de biomarqueurs qui permettraient de diagnostiquer la maladie plus tôt.

— PARRAIN : D<sup>R</sup> ERWAN BÉZARD —



## Épidémiologie de la maladie (France)

- **2<sup>e</sup> maladie neurodégénérative** la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer
  - **2<sup>e</sup> cause de handicap moteur** chez l'adulte après les AVC
  - Environ 160 000 personnes **traitées**
  - Âge moyen au diagnostic : **55 ans**
  - **1,5 fois plus d'hommes atteints** que de femmes
- (Source : Santé publique France)

**P**lus de 160 000 Français souffrent de la maladie de Parkinson. Si certains facteurs de risque ont été identifiés, principalement l'âge ainsi que quelques susceptibilités génétiques ou l'exposition à des pesticides, on ne sait pas encore ce qui la déclenche. L'une des caractéristiques de cette pathologie est la disparition progressive dans le cerveau de certains neurones qui produisent de la dopamine. Or le rôle de cette molécule est fondamental car elle régule la motricité et les émotions. Elle permet aussi au cerveau d'effectuer plusieurs tâches à la fois.

### Un diagnostic clinique

La maladie se traduit par une grande diversité de symptômes qui varient non seulement d'un patient à l'autre mais également au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. « On distingue trois grands types de symptômes d'ordre moteur : la difficulté et la lenteur à initier un mouvement (akinésie), une rigidité excessive des muscles (hypertonie) et enfin des tremblements intermittents au repos », détaille le P<sup>e</sup> Wassilios Meissner, neurologue au CHU de Bordeaux. À ces symptômes peuvent s'ajouter

Chaque malade présente une quinzaine de symptômes.

sommeil, tristesse, troubles de l'attention, troubles cognitifs de type exécutif (difficultés à changer de stratégie), perte de l'odorat, constipation, troubles urinaires, etc. En moyenne, on estime que chaque malade présente ainsi une quinzaine de symptômes tous types confondus.



POINT DE VUE DU PARRAIN DU DOSSIER

DR ERWAN BÉZARD

Directeur de l'Institut des maladies neurodégénératives, Université de Bordeaux  
CNRS UMR 5293

### Des facteurs de protection contre la maladie de Parkinson ont été identifiés. Quels sont-ils ?

Des études épidémiologiques menées sur de larges populations ont en effet permis d'identifier des facteurs de protection. Il s'agit principalement du tabac, du café mais aussi des anti-inflammatoires non stéroïdiens type ibuprofène, et probablement les œstrogènes, qui sont des hormones féminines. De fait, l'exposition à l'un ou plusieurs de ces facteurs diminuerait le risque d'être atteint par la maladie de Parkinson.

### Ces facteurs ont-ils des conséquences sur l'évolution de la maladie ?

Non et c'est quelque chose de très important à retenir : à ce jour, aucune étude ne permet d'affirmer qu'une fois la maladie déclenchée, le tabac, le café ou les antioxydants (auxquels appartiennent les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ndlr) ralentissent la progression des symptômes. Et c'est le message que les malades doivent retenir : prendre des antioxydants ou fumer n'a aucun impact sur les manifestations cliniques et présentent par ailleurs, pour le tabac c'est évident, des risques pour la santé en général.

### Des recherches sont cependant menées pour évaluer l'impact de la nicotine. Pouvez-vous nous en dire plus ?

Des études ont en effet porté sur l'efficacité de la nicotine mais les résultats sont contradictoires. Elle pourrait avoir un effet à long terme sur les dyskinésies (mouvements involontaires) consécutives au traitement par la L-dopa. Mais aucun effet de la nicotine sur l'évolution de la maladie en elle-même n'a pu être démontré. Et encore moins un effet neuroprotecteur. Avant de conseiller quoi que ce soit aux malades, il est donc nécessaire de mener de nouvelles études. Un essai clinique est d'ailleurs actuellement en cours aux États-Unis.

Le diagnostic repose à ce jour sur un examen clinique. Aucun test sanguin ni examen d'imagerie ne permet d'établir un diagnostic formel ou de suivre l'évolution de la maladie. Or les premiers symptômes ne se manifestent que lorsque 50 à 70 % des neurones à dopamine ont disparu. Mettre au point une méthode de diagnostic précoce permettrait de prendre en charge les malades plus tôt grâce aux traitements neuroprotecteurs en développement qui seront disponibles à l'avenir.

### Mieux comprendre la maladie

La maladie de Parkinson se caractérise par « la disparition lente et progressive des neurones dopaminergiques. Essentiellement présents dans la substance noire, ils projettent leurs terminaisons nerveuses dans le striatum où ils sécrètent de la dopamine, explique le Pr Meissner. Cette molécule joue un rôle

« L'alpha-synucléine est à l'origine de la dégénérescence des neurones. »

Pr Wassilios Meissner

↓ **Les neurones dopaminergiques** sont impliqués dans le contrôle des mouvements.

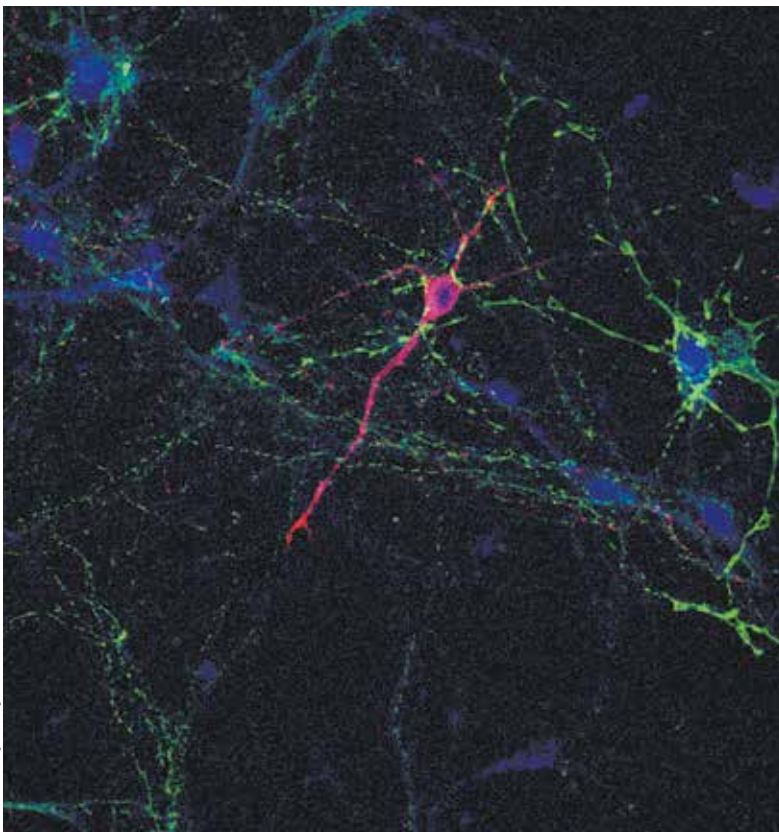


© iStock

### Les formes jeunes de la maladie

Chez environ 5 % des patients, la maladie de Parkinson est diagnostiquée avant l'âge de 40 ans. Elle présente alors certaines caractéristiques : une évolution plus lente et moins de risques de démence ou de problèmes d'équilibre. Elle est cependant plus sensible au traitement par la L-dopa, ces jeunes malades présentant alors un risque accru de développer des fluctuations motrices et des effets secondaires (dyskinésies). Les patients plus jeunes présentent aussi plus de troubles de l'humeur et de perturbations de la vie sociale. Ces formes précoces de la maladie peuvent être sporadiques, ou liées à des mutations génétiques et donc présenter un caractère héréditaire. Plusieurs gènes impliqués ont d'ores et déjà été identifiés, permettant de mieux comprendre les mécanismes de la maladie.

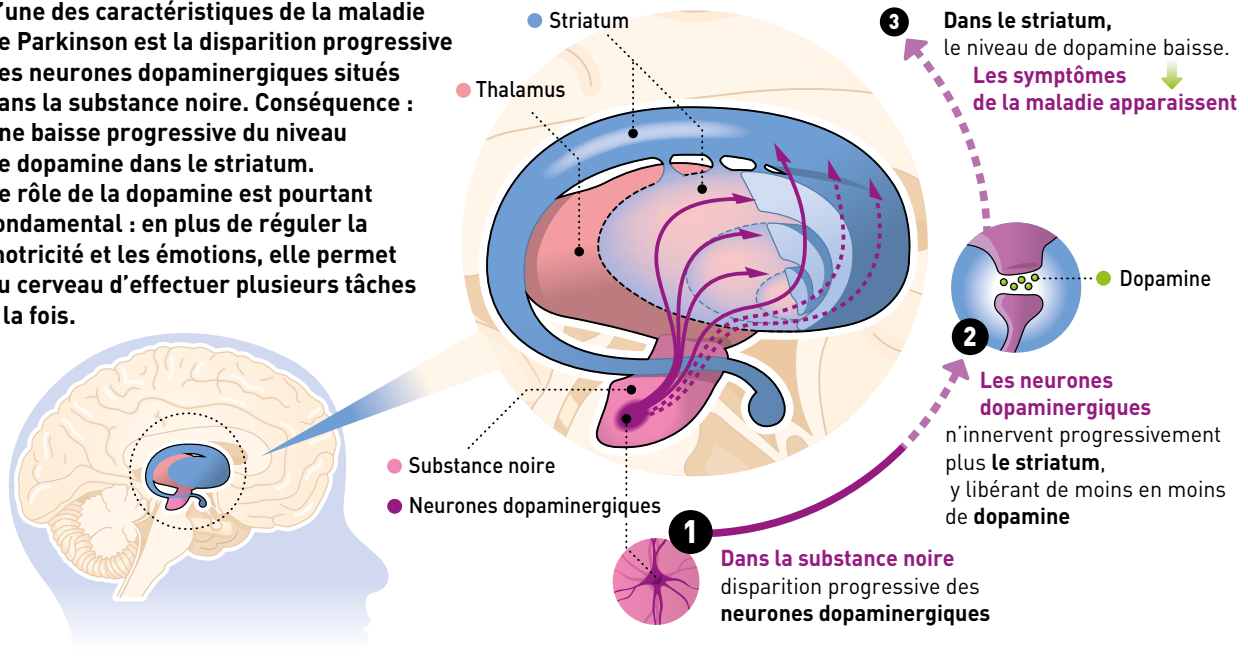
essentiel dans le contrôle des mouvements et des émotions. » Grâce à l'étude de formes génétiques très rares de la maladie, on sait aussi qu'une autre molécule est impliquée dans la physiopathologie, l'alpha-synucléine : elle s'accumule dans les neurones pour former des corps de Lewy. « Nous pensons que l'alpha-synucléine est à l'origine de la dégénérescence des neurones dopaminergiques. Présents dans d'autres types de neurones de diverses régions du cerveau, les corps de Lewy sont aussi très probablement la cause des autres symptômes de la maladie. » En travaillant sur l'alpha-synucléine et



© Inserm-Clayson, Sylvie

## AU CŒUR DU CERVEAU D'UN MALADE

L'une des caractéristiques de la maladie de Parkinson est la disparition progressive des neurones dopaminergiques situés dans la substance noire. Conséquence : une baisse progressive du niveau de dopamine dans le striatum. Le rôle de la dopamine est pourtant fondamental : en plus de réguler la motricité et les émotions, elle permet au cerveau d'effectuer plusieurs tâches à la fois.



© Lorenzo Timon

d'autres molécules qui sont liées à son métabolisme, les chercheurs tentent d'identifier des biomarqueurs qui permettraient un diagnostic précoce de la maladie. « On sait repérer l'*alpha-synucléine* dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien, mais on peine à identifier un seuil "universel" pour définir qui est malade et qui ne l'est pas. Les recherches portent donc aussi sur d'autres anomalies sanguines », explique le Pr Meissner. D'autres équipes évaluent quant à elles de nouvelles techniques d'imagerie IRM qui permettent d'étudier les connexions fonctionnelles entre les zones du cerveau. Il existerait en effet des différences entre le cerveau des personnes saines et celui des malades.

### Une prise en charge graduelle

L'objectif de la prise en charge de la maladie de Parkinson est de pallier le manque progressif de dopamine dans leur cerveau. Or « cette molécule ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, donc on ne peut pas l'administrer facilement aux malades. Mais son précurseur si ! Il s'agit de la L-dopa, qui est à

#### BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE :

frontière physiologique plus ou moins étanche entre la circulation sanguine et le système nerveux central.

#### PRÉCURSEUR :

molécule ou composé chimique servant de point de départ pour la synthèse d'une autre molécule.

la base du traitement de la maladie de Parkinson depuis 50 ans, raconte le Pr Jean-Christophe Corvol, neuropharmacologue à la Pitié-Salpêtrière (Paris). Comme cette molécule a une durée de vie très courte, les prises de médicaments sont répétées dans la journée, d'autant plus que la maladie évolue. » Le problème est qu'à long terme, environ 10-15 ans après le début du traitement, des fluctuations motrices peuvent apparaître, un effet "on-off" où les périodes de mobilité sont entrecoupées de blocages, ainsi que de mouvements involontaires anormaux (dyskénésies).

Pour compléter cette approche et tenter de gommer certains effets secondaires comme les fluctuations motrices, « on peut utiliser des agonistes de la dopamine, et notamment l'apomorphine, qui eux aussi traversent facilement la barrière hémato-encéphalique : ils se lient aux mêmes récepteurs que la dopamine et ont donc un effet comparable. » Mais ils sont moins bien supportés par les patients âgés et présentent des risques de confusion et de somnolence, ainsi que de comportements compulsifs



## La piste de la neuroéducation ?

Depuis quelques années, les recherches se multiplient pour évaluer l'intérêt thérapeutique de l'activité physique dans la maladie de Parkinson : non seulement elle améliore les symptômes moteurs, mais elle pourrait aussi avoir un effet protecteur sur les neurones contre la dégénérescence. D'après les recherches sur l'animal, certains exercices intenses stimuleraient même la régénération des neurones. Plusieurs études, dont une menée à l'hôpital Henri-Mondor (Créteil), tentent actuellement d'évaluer l'intérêt de cette approche physique appelée neuroéducation. « *Promouvoir l'activité physique auprès des patients est important car il y a un réel impact sur leur qualité de vie. Mais pour espérer un vrai bénéfice au niveau de la neuroprotection, il semble que 3 à 4 heures d'exercice intense soient nécessaires chaque jour. Pour la plupart des malades, c'est tout simplement impossible* », tempère cependant le D<sup>r</sup> Erwan Bézard.

© Pasielka/SPL/Phanie

(addiction au jeu, aux achats, au sexe...). On utilise aussi des molécules qui inhibent la dégradation de la dopamine.

Et quand cela ne suffit plus ? « *Il y a la stimulation cérébrale profonde (lire plus loin) ou encore les pompes à agonistes ou à L-dopa qui permettent de délivrer les médicaments en continu au niveau du système digestif pour qu'ils pénètrent rapidement dans le sang, explique le P<sup>r</sup> Corvol. Ces traitements de deuxième ligne ont pour objectif de mimer au mieux le rythme naturel de production de dopamine dans le cerveau afin d'en contrôler les fluctuations. Plusieurs équipes étudient d'ailleurs l'intérêt de ces stratégies plus tôt au cours de la maladie.* »

---

« Des recherches intéressantes sont en cours sur la stimulation cérébrale profonde "adaptative" »

P<sup>r</sup> Elena Moro

---

De nombreuses recherches portent aussi sur des médicaments capables de diminuer les dyskinésies ainsi que sur de nouvelles formulations de L-dopa (inhalisée, sous-cutanée, à diffusion retardée...) et des agonistes. Enfin, « *il faut aussi travailler sur les symptômes non moteurs de la maladie qui sont nombreux, complexes et peu spécifiques. Le problème, c'est que nous ne disposons pas toujours des bons modèles pour les premières recherches précliniques.* »

### Intervenir directement dans le cerveau

Mise au point par des équipes françaises il y a 30 ans, la stimulation cérébrale profonde consiste à implanter des électrodes dans le cerveau. Ces électrodes délivrent un courant électrique de faible intensité qui a pour effet de corriger le manque de dopamine. « *Elle est réservée aux malades chez qui les fluctuations*



→ **Électrodes d'un stimulateur cérébral** implantées dans le cerveau pour le traitement de la maladie de Parkinson (stimulation cérébrale profonde).

*motrices et les dyskinésies dues à la L-dopa sont importantes et qui peuvent supporter une telle opération, ce qui représente environ 15 % des malades, précise le Pr Elena Moro, neurologue au CHU de Grenoble. Des recherches intéressantes sont en cours sur la stimulation cérébrale profonde "adaptative" : l'intensité du courant de stimulation variera en fonction de l'activité des neurones, et donc de l'état clinique du malade, afin d'optimiser l'efficacité de la stimulation et d'en réduire les effets secondaires, en particulier les troubles de la voix et les mouvements involontaires. »*

Autre piste : la thérapie génique, évaluée actuellement par l'équipe du Pr Stéphane Palfi au CHU de Créteil. L'idée est de rétablir la production physiologique et continue de dopamine là où elle fait défaut grâce à l'injection de différents gènes directement dans le striatum.

## TÉMOIGNAGE



© DR

**Pr David Devos,**  
neurologue et pharmacologue, Inserm,  
Université et CHU de Lille.

## Des pistes de traitements prometteuses

« Nous menons trois projets d'innovation thérapeutique. Le premier est un essai clinique (FAIRPARK-II) mené auprès de 338 patients européens. Il évalue l'intérêt de piéger le fer en excès dans la substance noire pour limiter l'oxydation de la dopamine, qui favorise la mort neuronale. Si cela s'avère efficace, ce serait un premier traitement neuroprotecteur ! Le deuxième essai (DIVE) va tester une stratégie thérapeutique qui consiste à administrer de la dopamine en **anaérobie** directement dans le cerveau. Objectif : compenser la dopamine manquante en suivant le rythme naturel afin d'éviter les multiples prises astreignantes des médicaments oraux et leurs complications (fluctuations, dyskinésies). L'essai débutera dans deux ans. Notre troisième projet (GIFT) est une biothérapie basée sur le contenu de **plaquettes** de donneurs sains. Nos études chez l'animal ont montré que lorsqu'on administre cette préparation directement dans le cerveau, les neurones dopaminergiques survivent et créent de nouvelles connexions entre eux. Il faut désormais évaluer ce phénomène chez l'homme. »

**ANAÉROBIE :**  
se dit d'un environnement qui ne contient pas d'oxygène.

**PLAQUETTES :**  
éléments sanguins impliqués dans la coagulation et la cicatrisation.

Les premiers résultats chez l'homme sont prometteurs. Reste à évaluer précisément les doses et fréquences optimales des injections. Et le type de patients à qui ces dernières bénéficieront le plus. Mêmes interrogations pour la thérapie cellulaire : « *Il y a une trentaine d'années, on a commencé par faire des greffes de neurones dopaminergiques fœtaux dans le striatum de patients, avec des résultats très mitigés. Grâce à la possibilité de produire des*



© iStock

neurones dopaminergiques à partir des **IPS** ou des cellules souches embryonnaires, on dispose désormais d'une source illimitée et fiable de cellules pour la transplantation. Ce qui a permis de relancer les recherches par de nombreuses équipes à travers le monde », résume le Pr Afshaneh Gaillard (laboratoire de neurosciences expérimentales et cliniques, Université de Poitiers).

### Protéger les neurones

Aussi diverses soient-elles, toutes ces approches ne visent qu'à traiter les symptômes et non à enrayer la maladie. Le véritable graal, c'est la neuroprotection, c'est-à-dire empêcher les neurones dopaminergiques de disparaître, voire inverser ce processus. « Beaucoup de pistes ont été explorées dans les années 1990-2000 avec de nombreux échecs, raconte le Pr Corvol. Il a fallu revenir aux sources pour mieux comprendre les mécanismes essentiels de la maladie. » Ainsi, les recherches fondamentales s'attellent à décrypter les processus de formation des corps de Lewy. C'est le cas notamment de l'équipe du Dr Erwan Bézard,

#### IPS :

cellules souches générées en laboratoire à partir d'une cellule adulte différenciée. On peut ensuite induire la différenciation des IPS en n'importe quelle autre cellule de l'organisme.

#### ANTICORPS :

molécule qui détecte et se lie à d'autres molécules de manière spécifique.

directeur de recherche Inserm à l'Institut des maladies neurodégénératives (Bordeaux). D'autres scientifiques travaillent à la mise au point d'**anticorps** capables de se lier spécifiquement à l'alpha-synucléine afin de l'inactiver et/ou de l'empêcher de s'agréger. C'est la piste de l'immunothérapie. « Des essais sont en cours chez l'homme. Il faut vérifier que cela permet réellement de limiter les symptômes de la maladie, voire sa progression. » D'autres équipes, enfin, travaillent sur les formes génétiques rares de la maladie : « Dans certains cas, des mutations clairement identifiées sont à l'origine de la maladie. En corrigeant les déficiences qu'elles provoquent, par une thérapie génique notamment, on espère pouvoir guérir les patients. Cela sera peut-être ensuite utile pour la prise en charge des formes plus courantes », résume le Pr Corvol. En France, tous ces essais chez l'homme sont possibles grâce à une structure unique en son genre, le réseau NS-Park/F-CRIN qui regroupe les 24 centres experts de la maladie de Parkinson de l'Hexagone et toutes les équipes de recherche clinique. « Ce réseau nous permet aussi d'attirer de nombreux essais cliniques internationaux », précise Erwan Bézard. ■



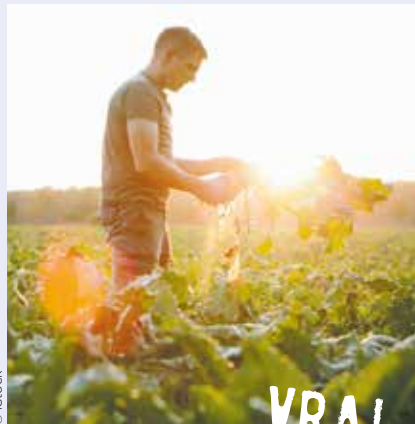
# VRAI FAUX

## Qui dit maladie de Parkinson dit tremblements.

**FAUX** Seuls deux tiers des malades de Parkinson présentent des tremblements, et encore, pas à tous les stades de développement de leur maladie. Cela signifie qu'un tiers des malades ne trembleront jamais. Par ailleurs, ces tremblements sont caractéristiques : ils se manifestent surtout au repos, et de façon asymétrique (un bras tremble plus que l'autre par exemple). D'autres maladies peuvent en revanche engendrer d'autres types de tremblements qui s'expriment plutôt lors des mouvements et de façon symétrique. Il s'agit par exemple du syndrome des tremblements essentiels et d'autres maladies neurodégénératives beaucoup plus rares.

## La maladie de Parkinson est héréditaire.

**VRAI & FAUX** La maladie de Parkinson est multifactorielle, c'est-à-dire qu'elle est liée à une interaction de facteurs génétiques (de type susceptibilité) et de facteurs environnementaux. C'est le cas pour la grande majorité des malades. Cependant, il existe en France quelques centaines de familles dans lesquelles plusieurs personnes sont atteintes de maladie de Parkinson. Il s'agit de formes héréditaires qui sont très rares et qui se déclenchent en général plus tôt. Elles sont liées à des mutations affectant des gènes spécifiques, comme le gène de l'alpha-synucléine, de la parkine, le gène LRRK-2 ou encore le gène de la glucosylcérosidase.



© iStock

## La maladie de Parkinson peut être reconnue comme une maladie professionnelle.

C'est en effet possible pour les agriculteurs car de nombreuses études ont mis en évidence une relation entre cette maladie et l'exposition professionnelle aux pesticides. Ainsi, en 2007, une étude américaine a démontré que le risque de maladie de Parkinson est 1,7 fois plus élevé chez les sujets exposés aux pesticides que chez les personnes non exposées. En France, un décret du 4 mai 2012, entré en vigueur en juillet de la même année, valide cette reconnaissance officielle. Mais pour confirmer le diagnostic et le lien avec l'exposition aux produits phytosanitaires, une authentification par un neurologue est requise. Par ailleurs, l'exposition doit avoir duré au moins dix ans, et la maladie doit avoir été diagnostiquée moins d'un an après la fin de l'exposition.

## La danse est une activité physique recommandée pour les malades de Parkinson.

**VRAI** Des études ont démontré les bienfaits de la danse pour les malades atteints de Parkinson, et tout particulièrement les bienfaits du tango. En effet, c'est une danse plutôt lente, qui nécessite parfois des appuis sur un seul pied, avec un équilibre extrême. En cela, elle ressemble beaucoup à la marche ! Elle offre par ailleurs des points d'ancrage auditifs - la musique - et physiques - le partenaire -, qui facilitent le travail. Plusieurs études, menées par des chercheurs de l'Université McGill au Canada et une équipe de l'Université de Washington, notamment, ont démontré que le tango améliore l'équilibre des malades de Parkinson plus efficacement que d'autres danses de salon.

## La maladie de Parkinson est une cause importante de handicap.

**VRAI** La maladie de Parkinson est la 2<sup>e</sup> cause de handicap acquis chez l'adulte, après les accidents vasculaires cérébraux. En effet, selon le stade d'évolution de la maladie, elle engendre de nombreuses difficultés dans la vie quotidienne. Les malades atteints de Parkinson peuvent percevoir des aides financières comme l'allocation pour adulte handicapé (AHA), l'allocation personnalisée d'autonomie (APA), l'aide à l'aménagement du domicile et/ou à l'emploi d'aides à domicile. Les renseignements doivent être pris auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH).

## EN SAVOIR PLUS

### LIRE



#### POUR ALLER PLUS LOIN

« **Les maladies neurodégénératives. Prévenir, traiter, aider au quotidien** » de Corinne Soulay et du Pr Bernard Bioulac. Éd. Quae, 206 p., 2016



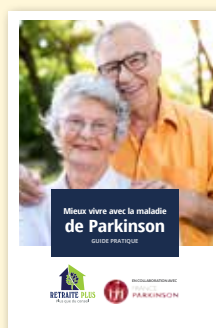
« **Vivre avec la maladie de Parkinson** » est le journal d'un patient. Chacun des symptômes est décrit par le malade puis par des médecins qui en expliquent les manifestations et en exposent les traitements. Il est écrit par trois neurologues de l'hôpital Foch (Suresnes): Chantal Hausser-Hauw, Béatrice Jarraya et Frédéric Bourdain. Éd. Albin Michel, 336 p., 2016

### S'INFORMER

#### GUIDE

Un « **Guide parcours de soins, maladie de Parkinson** » a été rédigé en septembre 2016 par la Haute Autorité de Santé et le ministère de la Santé, dans le cadre de la prise en charge des affections de longue durée (ALD). Il est téléchargeable en ligne à l'adresse suivante.

[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parours\\_de\\_soins\\_parkinson.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf)



« **Mieux vivre avec la maladie de Parkinson** » est un guide pratique qui permet aux familles de mieux appréhender cette maladie qui touche tout l'entourage de la personne atteinte. Il développe notamment le rôle primordial de l'aidant et les structures d'entraide qui existent. Il est édité par l'organisme de conseil et d'orientation en EHPAD « Retraite Plus » en collaboration avec l'association France Parkinson.

[www.retraiteplus.fr/docs/upload/users/10/guide-parkinson-final-issu-tst.pdf](http://www.retraiteplus.fr/docs/upload/users/10/guide-parkinson-final-issu-tst.pdf)

### S'ENTRAIDER

#### FRANCE PARKINSON

L'association France Parkinson rassemble plusieurs milliers d'adhérents. Elle soutient les malades et leurs proches, les informe et mène des actions en faveur de la recherche. Elle organise aussi de nombreuses manifestations à travers la France. Association France Parkinson, 18 rue des Terres-au-Curé, 75013 Paris. Tél: 01 45 20 22 20 Ligne d'infos et écoute: 01 45 20 98 96

[e-mail : infos@franceparkinson.fr](mailto:infos@franceparkinson.fr) / [site Internet : www.franceparkinson.fr](http://www.franceparkinson.fr)

#### FFGP

La **Fédération française des groupements de parkinsoniens** regroupe une trentaine d'associations locales en France. Elle est très impliquée auprès des malades et entretient des contacts étroits avec ses 3 000 adhérents. Elle organise régulièrement des conférences dans toute la France. 54 boulevard de Vaugirard, 75015 Paris. Tél: 06 12 95 25 12 ou 01 43 22 34 46. Permanences téléphoniques: 0 820 22 22 06.

<https://assoffgp.wixsite.com/ffgp/accueil>



## LE DÉMEMBREMENT DE PROPRIÉTÉ ET LE LEGS GRADUEL OU RÉSIDUEL PROTÉGER UN PROCHE TOUT EN SOUTENANT LA RECHERCHE MÉDICALE

**Vous souhaitez soutenir la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), tout en protégeant vos proches ?** Des solutions existent pour maîtriser le devenir de votre patrimoine au-delà d'une simple transmission. Vous pouvez en effet prévoir par testament une double transmission.

### Le démembrement de propriété

Cette opération consiste à répartir la propriété de son/ses biens entre plusieurs légataires :

D'une part, **l'usufruit** d'un bien immobilier légué à un proche lui donne le droit d'habiter le bien, de le louer et d'en percevoir des loyers. Pour des avoirs bancaires, un usufruit est également possible. Votre proche bénéficiera soit d'une convention de quasi-usufruit, lui permettant d'utiliser librement les fonds, à charge pour sa succession de les restituer au nu-propriétaire après son décès, soit percevra les revenus générés par le capital bloqué sur un compte en démembrement.

D'autre part, **la nue-propriété** est transmise selon votre souhait à la FRM qui ne deviendra pleine propriétaire qu'au jour du décès de l'usufruitier. Cette formule constitue une réelle protection pour l'usufruitier d'un bien immobilier qui ne s'acquittera que des menus travaux, charges et impôts locaux, la charge des grosses réparations éventuelles revenant au nu-propriétaire.

Plus restreint qu'un usufruit, **le droit d'usage et d'habitation** permet au proche gratifié d'habiter un bien immobilier sans cependant pouvoir le louer. La loi ne précise pas les conditions de mise en œuvre de ce droit, il sera donc nécessaire d'être précis dans la rédaction du testament.

Le démembrement de propriété, que ce soit par le legs de l'usufruit ou du droit d'usage et d'habitation, prendra fin au décès du bénéficiaire, la FRM ne pouvant en aucun cas demander la vente des biens concernés du vivant de votre proche.

### Le legs graduel ou résiduel

Les legs graduel comme résiduel procèdent d'une transmission en deux temps auprès d'un premier gratifié (votre proche) puis d'un second gratifié (la FRM par exemple). Ils peuvent porter sur tout type de bien à condition d'être identifiable à la transmission. S'agissant d'un legs avec charge, en présence d'héritiers réservataires, il conviendra de veiller scrupuleusement à ne pas grever la réserve héréditaire. Votre notaire saura parfaitement vous conseiller sur ce point.

Par **le legs graduel**, vous transmettez un bien à votre proche, à charge pour lui de le conserver puis de le transmettre, à son propre décès au second gratifié, conformément à votre testament. Ce système permet notamment de protéger un proche en situation de maladie ou de handicap tout en assurant une transmission future à l'œuvre que vous aurez choisie par testament.

Par **le legs résiduel**, vous léguiez un bien à votre proche, à charge pour lui de le transmettre à son propre décès, sans obligation de conservation. Seul le résidu sera transmis au second gratifié. Ainsi, un legs résiduel portant sur un bien immobilier, vendu par le premier gratifié de son vivant, ne pourra s'appliquer au profit du second, le bien n'existant plus en nature lors du décès du premier gratifié ; le second n'ayant par ailleurs aucun droit sur le prix de vente du bien.

« Je soussignée Madame Marie Dupont, née à Paris, le 19 mars 1952, révoque toutes dispositions antérieures et institue pour légataire universelle la Fondation pour la Recherche Médicale, 54 rue de Varenne, 75007 – Paris. Je lègue à titre particulier à mon compagnon, Monsieur Michel Dupuis, l'usufruit des biens suivants :

- Mon appartement situé à Lyon, 2 rue des Prairies
- Mon portefeuille titres détenu auprès de la Société Générale.»

Fait à Lyon,  
le 2 février 2012.

« Je soussignée Madame Simone Martin, née à Marseille, le 20 avril 1945, précise mon testament du 3 mars 1995, de la façon suivante :

Je lègue à mon neveu Mathieu Martin, atteint d'une maladie neurodégénérative, ma maison située à Aix-en-Provence, 1 rue des Mouettes, à charge pour lui de conserver ce bien sa vie durant. À son décès, ce bien reviendra à la Fondation pour la Recherche Médicale, 54 rue de Varenne, 75007 – Paris, pour financer la recherche sur les maladies neurodégénératives.

Fait à Aix-en-Provence,  
le 8 juillet 2016



En savoir plus : Contactez Marion Mery –  
tél : 01 44 39 75 67 ou marion.mery@frm.org





## PHILANTHROPIE

# EN 2018, INVESTISSEZ DANS VOTRE SANTÉ ET CELLE DE VOS PROCHES

**Le remplacement de l'ISF par l'IFI dans la loi de finances 2018 risque d'entraîner une baisse des dons aux fondations. Pourtant, la recherche médicale a plus que jamais besoin de votre aide. Pour les chercheurs de haut niveau sélectionnés par la Fondation, chaque euro compte ! Choisir de les soutenir financièrement, c'est faire un placement d'avenir en investissant dans les nouveaux traitements.**

**D**ans le domaine de la philanthropie, de plus en plus de donateurs considèrent les avantages fiscaux comme un « bonus » et non comme la raison de leur générosité.

Cette attitude est révélatrice d'une prise de conscience grandissante : le don est primordial pour faire face aux grands enjeux de notre société. Et les progrès médicaux en font évidemment partie. Faire un don à la Fondation pour la Recherche Médicale vous permet de bénéficier d'une réduction de votre impôt sur la fortune immobilière (IFI), si vous en êtes redevable (déduction fiscale de 75 % du montant de votre don dans la limite de 50 000 € par an) et/ou de votre impôt sur le revenu (déduction fiscale de 66 % du montant de votre don dans la limite de 20 % de votre revenu imposable). Mais ce n'est pas tout : la Fondation vous apporte aussi l'assurance que les fonds collectés permettent de soutenir des projets d'excellence qui, chaque année, apportent des avancées médicales majeures.

### Ce qu'il faut retenir des changements fiscaux en 2018 :

#### Impôt sur le revenu : hausse de la CSG

Le changement de l'impôt sur le revenu se fera l'année prochaine, au moment de la mise en place du prélèvement à la source. Cette année, le principe reste donc le même : les revenus imposables sont ceux perçus en 2017, qu'il s'agisse de revenus salariaux ou de revenus provenant de placements financiers ou immobiliers. La seule évolution est celle de la hausse de la CSG (+ 1,7 point).

#### Impôt sur la fortune : naissance de l'IFI

En 2018, l'impôt de solidarité sur la fortune (ISF) est remplacé par l'impôt sur la fortune immobilière (IFI) qui, à la différence de l'ISF, s'appliquera uniquement aux actifs immobiliers, à l'exclusion des actifs immobiliers professionnels. De nombreux foyers dont le patrimoine immobilier est inférieur à 1,3 million d'euros au 1<sup>er</sup> janvier 2018 ne seront plus redevables de l'IFI.

#### Nouveauté : la déclaration conjointe des revenus et du patrimoine immobilier

Contrairement à ce qui était en vigueur avec l'ISF (pour lequel, les contribuables détenteurs d'un patrimoine supérieur à 2,57 M€ devaient faire une déclaration spéciale), le patrimoine immobilier sera dorénavant à déclarer en même temps que les revenus. Autre changement : il ne faudra plus joindre un chèque à la déclaration de revenus mais des annexes conformes à un modèle qui sera établi par l'administration. Les déclarations (papier ou Internet) devront s'effectuer au printemps ; les dates sont publiées sur notre site Internet dès à présent ([www.frm.org/fiscalite](http://www.frm.org/fiscalite)).

#### Bon à savoir : les contribuables qui ne sont plus soumis à l'impôt sur la fortune (IFI) peuvent reporter leurs dons sur l'impôt sur le revenu (IR)

Si vous n'êtes pas redevables de l'IFI alors que vous l'étiez à l'ISF, investissez dans votre santé en soutenant la Fondation pour la Recherche Médicale ! En effet, l'économie réalisée peut tout à fait être réallouée à des

dons pouvant bénéficier de la fiscalité IR. Celle-ci est presque aussi attractive que celle liée à l'IFI. Les donateurs réguliers utilisant cette possibilité ont contribué, depuis longtemps, au succès des recherches que notre Fondation soutient.

La Fondation pour la Recherche Médicale remercie ses anciens et ses futurs donateurs qui, seuls, lui permettent de faire avancer la recherche médicale. Depuis la création de la Fondation – il y a plus de 70 ans – des nombreux progrès ont permis d'améliorer la vie de milliers de patients. Faites que ces avancées scientifiques perdurent ! ■

#### POUR EN SAVOIR PLUS

**AUDREY DUVAL**  
votre contact personnel pour répondre à vos questions



Tél. : 01 44 39 75 76  
Email : [audrey.duval@frm.org](mailto:audrey.duval@frm.org)

Demandez la brochure Fiscalité :





## Thierry Lhermitte, ambassadeur santé sur France Inter

**D**epuis janvier, l'acteur et parrain de la Fondation tient une chronique mensuelle sur la progression de la recherche médicale dans l'émission de France Inter « Grand bien vous fasse ! », animée par Ali Rebeih.

Le 8 janvier, Thierry Lhermitte animait sa première chronique dans l'émission « Grand bien vous fasse ! ». Elle portait sur sa rencontre avec

Nathalie Cartier, une chercheuse soutenue par la FRM pour ses travaux très innovants sur la maladie d'Alzheimer. Passionné, Thierry Lhermitte visite régulièrement des laboratoires. C'est cette rencontre avec un chercheur qu'il souhaite raconter en quelques minutes avec le soutien d'Ali Rebeih. Il le fait de manière extrêmement précise mais aussi accessible, bénévolement, et avec une unique motivation :



Radio France / Christophe Abramowitz

sensibiliser les auditeurs de France Inter au travail de la Fondation. Une démarche qui donne un sens supplémentaire à son engagement à nos côtés. ■

 Ces chroniques peuvent être écoutées sur le site <https://www.frm.org>

## Marseillaise des femmes : s'engager pour lutter contre le cancer du sein

**L**a 8<sup>e</sup> édition de la Marseillaise des femmes est prévue le 17 juin 2018. Participez à cette course à pied féminine et solidaire qui – aux côtés de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) – soutient, depuis sa création en 2010, la recherche sur le cancer du sein.

Pour chaque dossard acheté, l'organisateur de cette course reverse 1 € à la Fondation. En 2017, plus de 5 000 € ont été consacrés au financement des recherches de

Maria Ouzounova, portant sur un phénomène déclenché par certaines cellules cancéreuses du sein qui leur confère une agressivité accrue. Cette année, du nouveau : les femmes peuvent inviter les hommes à courir et, grâce à l'appui de France 3, cette nouvelle édition devrait rencontrer encore plus de succès. Les inscriptions des coureurs se font sur [marseillaisedesfemmes.com](http://marseillaisedesfemmes.com) ■

La Marseillaise 2018, faites vos dons pour faire avancer la recherche sur le cancer du sein :  
• Par CB sur <https://don.frm.org/lamarseillaise/>

• Par SMS, en envoyant le mot MARSEILLAISE au 92300. Un don de 10 € sera prélevé directement sur votre prochaine facture téléphonique. Service gratuit uniquement disponible pour les clients Bouygues Télécom, Orange et SFR, en France métropolitaine.

Au cours de l'année, d'autres courses soutiennent la Fondation pour la Recherche Médicale dans sa lutte contre le cancer du sein : Les Géraldines et Les Marcells à Vichy (Allier) en juin, La Chamaliéroise à Chamalières (Puy-de-Dôme) en septembre, La Marche des Roses à Granville (Manche) en octobre.

## BULLETIN DE SOUTIEN

M1804FDZ01R



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



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

20 €  25 €  30 €  
 40 €  50 €  Autre :



**OUI**, je souhaite contribuer à soutenir **Recherche & Santé** en recevant ou en offrant 4 numéros (un an) pour 12 €, que je joins par chèque libellé à l'ordre de : **Fondation pour la Recherche Médicale**.

NOM :  PRÉNOM :

ADRESSE :

CODE POSTAL :  VILLE :

### RÉDUCTIONS FISCALES :

**66 % de votre don sont déductibles de vos impôts** à concurrence de 20 % de votre revenu net imposable. Vous recevrez un reçu fiscal. Si vous êtes redevable de l'IFI (impôt sur la fortune immobilière), vous pouvez déduire **75 % de vos dons de votre IFI**, dans la limite de 50 000 euros.



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

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

# LÉGUEZ LE PROGRÈS MÉDICAL

**Au service de la recherche  
sur toutes les maladies depuis plus de 70 ans**

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

**La Fondation soutient, chaque année, plus de 450 nouvelles recherches.**

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

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

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

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

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

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

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

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



©Maxime Huriez



**Vous souhaitez soutenir la Fondation pour la Recherche Médicale, sur le long terme, plusieurs possibilités concrètes s'offrent à vous : le legs, la donation et l'assurance-vie.**

**Contactez Marion Méry.**

**Téléphone : 01 44 39 75 67 • email : marion.mery@frm.org**

**Fondation pour la Recherche Médicale, 54 rue de Varenne 75 007 Paris - [www.frm.org](http://www.frm.org)**

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

- Je souhaite recevoir sous pli confidentiel la brochure sur les legs, donations et assurances-vie
- Je souhaite être contacté (e) par téléphone Tél : .....

**Ces demandes ne m'engagent en aucune façon.**

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

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

Email : .....

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