


**SCHIZOPHRÉNIE**


Cibler les symptômes collatéraux

Les traitements actuels de la schizophrénie (neuroleptiques et antipsychotiques) contrôlent de manière efficace la survenue d'hallucinations et de délires. En revanche, ils sont inefficaces contre les troubles relationnels et les déficits cognitifs, très invalidants pour les patients.

Grâce aux travaux d'une équipe de l'Institut de Génétique fonctionnelle de Montpellier, une perspective thérapeutique pourrait être envisagée. La **sérotonine**  est une molécule connue pour être impliquée dans les processus cognitifs (émotion, mémoire, apprentissage...). Elle est captée, à la surface de certains neurones, par la protéine 5-HT6. L'équipe de Philippe Marin a identifié une succession de molécules qui interagissent à leur tour avec 5-HT6. « Cette "réaction en chaîne" régit en quelque sorte les processus cognitifs, et nous avons


découvert comment la bloquer avec la rapamycine », explique Philippe Marin. La rapamycine est utilisée comme antibiotique, mais aussi pour éviter le rejet de greffes ou encore le développement de certains cancers. En l'administrant à des rats reproduisant la schizophrénie, les chercheurs ont montré une amélioration des troubles cognitifs. Reste à confirmer ces résultats chez l'homme, pour qui la mise au point d'un traitement psychiatrique n'est jamais aisée. **I**

Source : *EMBO Molecular Medicine*, octobre 2012.

 **Sérotonine** : protéine, essentiellement produite par les cellules nerveuses, permettant de moduler des fonctions comme le comportement ou le sommeil.


VIEILLISSEMENT

Des nouveaux neurones pour tous

Même adulte, le cerveau est capable de produire de nouveaux neurones, à partir de cellules souches . Cette découverte, réalisée il y a quelques années, a ouvert la voie à des options thérapeutiques prometteuses notamment dans les maladies du vieillissement.

Des chercheurs français du CEA et de l'Inserm ont étudié des souris âgées et des souris dont le cerveau a été soumis à des irradiations, reproduisant ainsi les effets de la radiothérapie utilisée pour traiter une tumeur au cerveau. Ils ont montré qu'une partie des cellules souches, présentes dans le cerveau et à l'origine des nouveaux neurones, perdure malgré le vieillissement et les irradiations. Ils ont prouvé également que l'on peut stimuler la production de nouveaux neurones, chez ces souris, en bloquant l'action d'une molécule appelée TGFβ, un facteur antirejet connu pour intervenir dans de nombreux processus physiologiques (grossesse, fécondation, formation de tumeur). Ces résultats encouragent le développement, chez l'homme, de thérapies ciblées contre le TGFβ, afin d'améliorer les capacités cognitives des personnes âgées et de limiter les lésions cérébrales causées par une radiothérapie du cerveau. **I**

Source : *EMBO Molecular Medicine*, mars 2013.

 **Cellules souches** : cellules capables de s'autorenouveler indéfiniment et de se transformer en n'importe quel type de cellules spécialisées du corps humain.



Vos dons en actions

567 100 €

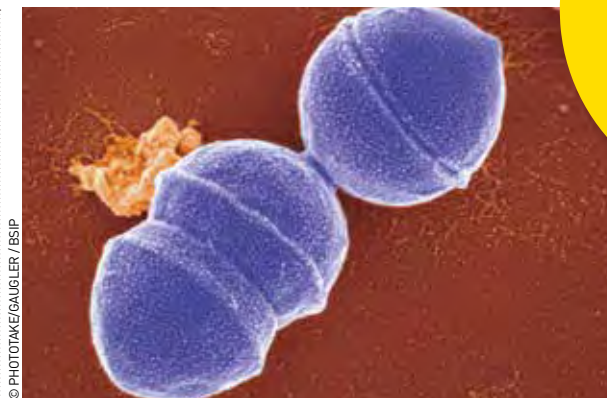
L'équipe de Philippe Marin a reçu, en 2005 et 2009, le label « Equipe FRM » et le soutien financier qui l'accompagne pour l'excellence de leurs travaux et l'originalité de leurs travaux sur les maladies psychiatriques.



MALADIES INFECTIEUSES

Du silence à la virulence

Une bactérie peut être inoffensive pour un adulte mais pathogène, voire mortelle, pour un nouveau-né ou une personne âgée. Des chercheurs français viennent d'élucider un nouvel élément du mécanisme qui permet au streptocoque B de devenir hautement virulent. Cette bactérie est tapie dans l'intestin et le vagin de 20 % des femmes adultes, sans causer aucun symptôme. Mais, si elle est transmise lors d'un accouchement, elle peut entraîner des infections sévères chez le nouveau-né (septicémie et méningite). Toute femme enceinte est donc dépistée et, si besoin, traitée par antibiotiques. « Deux composants, responsables du passage du commensalisme à la virulence, avaient déjà été identifiés chez le streptocoque B.



© PHOTOTAKE/GAUGLER / BSIP

En collaboration avec des chercheurs de Pasteur, de l'Inserm, du CNRS et de l'AP-HP, nous venons de découvrir un troisième composant de cette régulation », explique Claire Poyart, l'un des auteurs de l'étude. Ce composant appartient à une famille de protéines très répandue chez les bactéries. Il pourrait aussi être impliqué dans la

virulence d'autres pathogènes pour l'homme, comme le staphylocoque doré, responsables de redoutables infections nosocomiales. |

Source : PLoS Pathogens, février 2013.

Q Commensalisme : se dit lorsqu'une bactérie est hébergée par un hôte mais ne lui apporte théoriquement rien en contrepartie et ne provoque pas de maladie.

300 000 €
La Fondation a remis le label « Equipe FRM » à Claire Poyart et ses collègues, en 2010, assorti de 300 000 euros sur 3 ans. Un financement attribué pour couronner l'exceptionnel travail mené par cette équipe.

➔ Streptocoque du groupe B responsable d'infections sévères, notamment chez les nouveau-nés.



© B. BOISSONNET / BSIP

➔ Une patiente subit un test (la grille d'Amsler, composée de lignes horizontales et verticales) afin de dépister une éventuelle anomalie de son champ visuel, comme la DMLA.

DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE (DMLA)

Le cholestérol entraînerait la cécité...

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la plus fréquente cause de cécité chez les seniors.

D'après les travaux d'une équipe américaine, un problème d'évacuation du cholestérol à l'arrière de la rétine serait en cause. C'est du moins ce que cette équipe démontre chez des souris âgées. En stimulant la production, dans leurs yeux, d'une protéine qui transporte le cholestérol hors de la cellule (ABCA1), ils ont réussi à enrayer ce phénomène. Pour les auteurs de ces travaux, ces résultats permettent d'envisager une nouvelle stratégie d'intervention précoce pour prévenir la progression de la DMLA vers sa forme grave. |

Source : Cell Metabolism, avril 2013

DIABÈTE DE TYPE 2

Résistant à l'insuline à cause du tissu adipeux



©Thinkstock

Pour répondre aux besoins en énergie, l'organisme déstocke les graisses et les libère sous forme d'acides gras. Ce phénomène est appelé lipolyse. Une perturbation de ce mécanisme expliquerait pourquoi certaines personnes présentent plus de risques de développer un diabète de type 2. On sait que, chez les obèses, les acides gras sont présents en grande quantité et perturbent l'action de l'insuline. En collaboration avec des chercheurs suédois, Dominique Langin et ses collègues de l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires de Toulouse ont étudié des souris sans surpoids, chez qui ils ont diminué la lipolyse. Ils ont constaté, sans donc avoir besoin de les faire maigrir, que leurs cellules devenaient davantage sensibles à l'insuline, une hormone connue pour permettre aux cellules d'utiliser le sucre – glucose. Corollaire : les souris ont mieux régulé le taux de sucre dans leur sang, d'où un moindre risque pour elles de



**Vos dons
en actions**

330 000 €

C'est le montant accordé par la Fondation à l'équipe de Dominique Langin, en 2009, qui a reçu le label « Equipe FRM » et un financement de fin de thèse pour l'un de ses membres.

développer un diabète. « L'idée serait désormais d'identifier une molécule capable d'inhiber

la lipolyse chez l'homme », explique Dominique Langin. L'espoir est de prévenir l'apparition d'une résistance à l'insuline prémice d'un diabète de type 2, souvent observée chez les personnes présentant une masse grasseuse importante, simplement en leur prescrivant une molécule qui bloque la lipolyse. D'autant qu'on sait aujourd'hui détecter les personnes dont la capacité de lipolyse est amplifiée. Le test n'est pas facile à utiliser en routine, mais « Nous pourrions aussi développer un test plus pratique », ajoute le chercheur. Cette stratégie, appelée *théragnostic*, pourrait s'avérer intéressante pour les patients obèses avant qu'ils ne deviennent diabétiques. |

Source : *PLoS Biology*, février 2013.

Q **Diabète de type 2** : présence importante de sucre – glucose – dans le sang, due à une résistance à l'insuline des cellules de l'organisme. Ce diabète est notamment favorisé par le surpoids.

Théragnostic : technique de médecine personnalisée reposant sur un test de diagnostic permettant d'identifier les personnes pouvant bénéficier d'un traitement particulier.

SCLÉROSE EN PLAQUES (SEP)

Des hormones mâles pour traiter la SEP

Contre la sclérose en plaques (SEP), ou d'autres maladies dégénératives de la myéline, la testostérone et ses dérivés constitueraient un traitement prometteur. La myéline est une gaine qui entoure les fibres nerveuses et assure la transmission rapide de l'influx nerveux. Dans la SEP, elle est progressivement détruite par le propre système immunitaire du malade. Une équipe du CNRS de Strasbourg et une équipe Inserm du Kremlin-Bicêtre viennent de montrer que la testostérone et son analogue de synthèse permettent, chez la souris, de régénérer la gaine de myéline et les cellules responsables de sa production. Ces résultats ouvrent la voie à l'utilisation de la testostérone pour traiter des maladies comme la sclérose en plaques. |

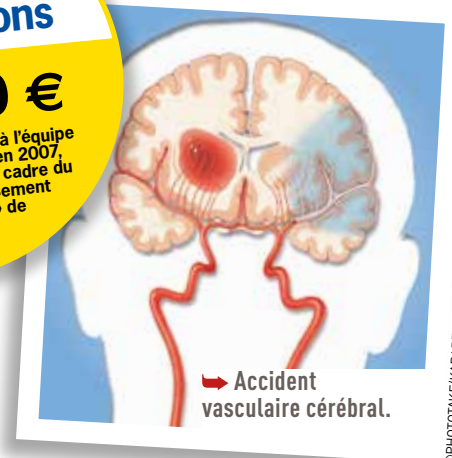
Source : *Brain*, janvier 2013.



© MEDICAL BODY SCANS / BSIP

300 000 €

C'est le montant accordé à l'équipe d'Alain-Pierre Gadeau, en 2007, pour ses travaux dans le cadre du programme « Vieillesse cardiovasculaire » de la Fondation.



©PHOTOTAKE/MARPELOU / BSIP

ISCHÉMIE TISSULAIRE

Une protéine clé pour la formation de nouveaux vaisseaux

Une étude vient de pointer le rôle essentiel d'une protéine, appelée **Dhh**, dans la réparation tissulaire à la suite d'une ischémie. On parle d'ischémie lorsque l'apport sanguin à un organe est diminué ou arrêté, du fait d'une obstruction artérielle ou d'une hémorragie, et qui provoque une nécrose des tissus. C'est ce qui se produit lors d'un infarctus du myocarde ou de certains accidents vasculaires cérébraux. En réponse au stress causé par la réduction de l'apport

sanguin, l'organisme met en place une régénération tissulaire et vasculaire. Alain-Pierre Gadeau, associé à Marie-Ange Renault, chercheurs Inserm dans l'unité Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie, à Bordeaux, ont dirigé des travaux originaux : « *Tout le processus de régénération repose sur la survie des nerfs localement, explique le scientifique. Car ils secrètent les facteurs nécessaires à la formation de nouveaux vaisseaux, qui irriguent le muscle en reconstruction. Or la protéine Dhh*

est au cœur de ce processus : elle est indispensable pour maintenir les nerfs intacts et fonctionnels. » Cette découverte pourrait déboucher sur le développement de traitements pour stimuler la formation de nouveaux vaisseaux, notamment dans les artériopathies **Q** des membres inférieurs, sur lesquelles travaille cette équipe. **I**

Source : *Circulation Research*, janvier 2013.

Q Artériopathies : pathologies des artères qui conduisent à leur obstruction.

ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

Quand le « bon cholestérol » contre-attaque

30 000 €

En 2009, la Fondation a soutenu, pendant un an, la thèse scientifique d'un jeune médecin, à l'hôpital Bichat, à Paris, sous la direction du Pr Pierre Amarenco et du Dr Jean-Baptiste Michel.

➔ Artère obstruée par un caillot.



© Thinkstock

Une équipe de l'hôpital Bichat, à Paris, a réussi à diminuer de **90 % les complications du traitement de l'accident vasculaire cérébral (AVC) Q** chez des rats. **Comment ?** En ajoutant du **HDL Q**, le transporteur du bon cholestérol, au médicament utilisé pour dissoudre le caillot (l'altéplase). Administré par injection intraveineuse, dans les 4 heures et demi qui suivent l'attaque, l'altéplase est aujourd'hui le seul traitement disponible en cas d'AVC dû à une artère bouchée. Un traitement efficace mais qui, dans 6 % des cas, peut se compliquer d'une hémorragie cérébrale avec hémiplégie (paralysie d'un seul côté du corps), conduisant parfois au décès. Le Pr Pierre Amarenco, chef du service

de neurologie et Centre d'accueil et de traitement de l'attaque cérébrale de l'hôpital Bichat, a misé sur les propriétés bénéfiques nombreuses du bon cholestérol pour éviter cette complication redoutable. « *Si les essais cliniques que nous allons débiter confirment ce succès, ce sera une avancée spectaculaire pour la prise en charge de l'AVC, qui touche 150 000 personnes en France chaque année.* » **I**

Source : *Stroke*, février 2013.

Q Accident vasculaire cérébral (AVC) : accident neurologique d'origine vasculaire, dû à l'obstruction (notamment par un caillot) d'une artère irriguant le cerveau ou à une hémorragie. **HDL** : lipoprotéine de haute densité (*High Density Lipoprotein*), particule chargée d'évacuer le cholestérol des vaisseaux sanguins vers le foie pour y être éliminé.

**LEUCÉMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE**

L'espoir contre une leucémie particulière de l'adulte

Des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique sont en rémission depuis deux ans grâce à une thérapie cellulaire.

Cette leucémie est un cancer du sang provoqué par la multiplication de certaines cellules immunitaires défaillantes dans la moelle osseuse, le lieu où se forment les cellules sanguines. Il s'agit d'une avancée majeure contre cette maladie grave de


l'adulte, qui ne laisse que très peu de chance de survie au patient qui rechute, même s'il bénéficie d'une chimiothérapie. Des chercheurs américains ont prélevé le sang de patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique en rechute, et en ont extrait certaines cellules immunitaires saines, d'un autre type que les cellules malades. Ils les ont modifiées génétiquement pour qu'elles


reconnaissent spécifiquement les cellules cancéreuses. Puis chaque malade a ensuite reçu une injection de ses propres cellules reprogrammées, qui a permis d'éliminer les cellules malignes. Les chercheurs souhaitent maintenant confirmer ces résultats sur un plus grand nombre de malades. |

Source : *Science Translational Medicine*, mars 2013.

CANCER DU SEIN MÉTASTASÉ

Suivre le cancer à la trace... génétique

Un dépistage génétique sanguin pour mieux suivre l'évolution d'un cancer du sein. Voilà ce que proposent des chercheurs anglais. Comment ? En dosant l'ADN  tumoral présent dans la circulation sanguine.

Cet ADN, qui provient des cellules cancéreuses, est identifiable par les anomalies qu'il comporte et qui sont caractéristiques de la tumeur. Dans cette étude, menée chez des femmes traitées pour un cancer du sein *métastaté* , les scientifiques ont confronté le dosage de l'ADN tumoral aux méthodes habituelles, qui consistent à détecter dans le sang la présence de cellules cancéreuses et celle d'une protéine produite par ces cellules « malades ». Ils ont réussi à détecter de l'ADN tumoral dans le sang de 97 % des patientes ! Alors que les cellules cancéreuses sont



➔ Bientôt, l'analyse génétique d'une goutte de sang pourrait permettre de prédire l'évolution d'un cancer du sein.

© Thinkstock

détectées chez 87 % des femmes suivies. Enfin, la protéine (antigène CA 15-3), produite par les cellules cancéreuses et également présente dans le sang, n'est détectée que chez 78 % des patientes.

Les conclusions des chercheurs sont claires : le dosage sanguin de l'ADN tumoral circulant est plus sensible et facilite le diagnostic de l'extension de la tumeur. Autre point positif, chez la moitié des

patientes, ce dosage permet de mesurer plus tôt la réponse au traitement. |

Source : *New England Journal of Medicine*, mars 2013.

Q ADN : molécule support de l'information génétique, située dans le noyau de chaque cellule de l'organisme. Lorsque les cellules meurent, une partie de l'ADN se retrouve naturellement dans le sang.

Métastases : tumeurs secondaires issues de cellules cancéreuses s'échappant de la tumeur d'origine.

PURPURA

Une piste complémentaire pour traiter le purpura

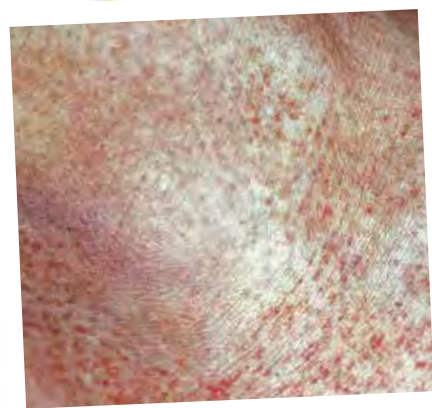
Le purpura est une maladie de la peau *auto-immune* dans laquelle les plaquettes sanguines sont détruites par l'organisme lui-même. Le traitement actuel, le rituximab, ne guérit que 30 % des patients. Des Français viennent d'identifier un second médicament qui pourrait compléter efficacement ce traitement.

« Le rituximab agit en tuant les cellules immunitaires responsables de la destruction des plaquettes. Nos travaux montrent que, dans certains cas, il favorise également l'apparition de cellules immunitaires destructrices encore plus résistantes au traitement, car vivant bien plus longtemps », explique Claude-Agnès Reynaud, chercheuse Inserm. Pour cibler ces cellules immunitaires à longue vie, les chercheurs proposent d'associer au rituximab une autre molécule, le belimumab, qui a déjà fait ses preuves dans d'autres

maladies auto-immunes, comme le lupus. « Ces deux médicaments sont relativement bien tolérés. Si cette double option médicamenteuse s'avèrait efficace chez l'homme, nous n'aurions alors plus besoin d'avoir recours à l'ablation de la rate [site principal de la destruction des plaquettes], seule option lors d'un purpura résistant au traitement. »

Source : *The Journal of Clinical Investigation*, janvier 2013.

Q **Auto-immune** : se dit d'une maladie liée au développement d'une réaction de défense immunitaire de l'organisme contre ses propres constituants.



© CAVALLINI JAMES / BSIP

➔ Le purpura est une maladie de la peau, provoquée par une destruction des plaquettes sanguines par l'organisme lui-même.

VITILIGO

Un espoir contre la décoloration de la peau



© Dr. Jack Jerjian / PhotoAkte / BSIP

➔ Le vitiligo est une maladie de l'épiderme qui se caractérise par des taches blanches (dépigmentation) sur la peau.

Une équipe de recherche américaine vient d'identifier un moyen pour enrayer la dépigmentation de la peau caractéristique du vitiligo. Cette maladie *auto-immune* affecte une personne sur 200, et les traitements actuels n'ont qu'une efficacité limitée. On savait déjà que la protéine HSP70i était impliquée dans cette dépigmentation. Les chercheurs montrent cette fois que l'administration d'une forme

modifiée d'HSP70i permet de prévenir l'apparition des taches blanches chez des souris modèles de cette maladie. Ce traitement permet même de restaurer assez bien la pigmentation, là où les taches étaient déjà présentes. Il agit en quelque sorte comme un interrupteur évitant la dépigmentation. Reste à tester cette approche sur l'homme. Source : *Science Translational Medicine*, février 2013.