

## PERCEPTION

# Nos oreilles ont besoin des yeux

Une nouvelle étude confirme les liens entre audition et vision. Chez des adultes sourds profonds, une activité visuelle intense aurait en effet un impact sur la récupération des fonctions auditives. Des chercheurs ont étudié la récupération auditive de patients dotés d'implants cochléaires.

Directement installées dans l'oreille interne, ces prothèses auditives transforment les sons extérieurs en une stimulation électrique, au niveau du nerf auditif. « Ces implants ne délivrent qu'un signal auditif grossier et le temps d'adaptation est long avant que les patients ne parviennent réellement à comprendre ce qu'ils entendent », expliquent les auteurs toulousains de cette étude. Cependant, ce délai varie beaucoup d'un patient à l'autre. C'est cette différence que les chercheurs



© Thinkstock

ont explorée. L'observation du phénomène par imagerie révèle que plus les zones du cerveau associées à la vision sont activées chez un patient, juste après la pose de l'implant, meilleure sera sa compréhension du langage six mois plus tard. Selon les chercheurs, ce résultat serait lié au rôle prépondérant de la lecture sur les lèvres (impliquant la vision) dans la compréhension de la parole. Ces travaux permettraient ainsi

d'envisager l'utilisation de l'imagerie cérébrale comme outil diagnostique et de prévoir le niveau de récupération d'un patient implanté. Un tel procédé aiderait à adapter et à rendre plus efficace le travail de rééducation orthophonique. |

Source : *Brain*, en ligne octobre 2013

**Q Implant cochléaire :** prothèse auditive implantée dans l'oreille interne qui transforme les sons extérieurs en une stimulation électrique délivrée directement au nerf auditif.

## GÉNÉTIQUE

## On a mis le doigt sur le gène du toucher

Une équipe de l'Inserm vient d'identifier le gène impliqué dans la perception légère du toucher. Il s'agit de Piezo 2b, un gène qui permet la synthèse d'une protéine présente uniquement dans la membrane des neurones innervant l'épiderme. Les chercheurs ont créé des poissons zèbres (un modèle animal très utilisé au laboratoire), dépourvus du gène Piezo 2b. Résultat : les poissons perçoivent bien quand on les pince

fortement mais ils n'ont aucune réaction si on les caresse ! Ils sont donc devenus insensibles à une sensation légère sur la peau. Bloquer Piezo 2b pourrait être une piste thérapeutique intéressante pour traiter l'allodynie, une maladie dans laquelle un simple contact physique, normalement indolore, déclenche une sensation douloureuse. |

Source : *Journal of Neuroscience*, octobre 2013.



**Vos dons en actions**  
FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

**110 400 €**

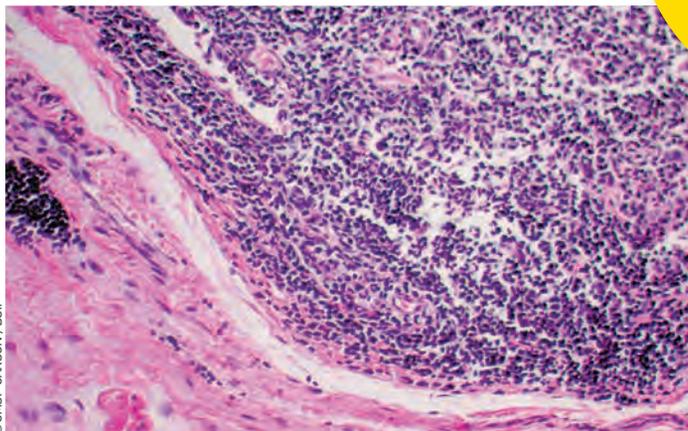
Ces résultats ont été obtenus grâce au financement FRM attribué en 2011 à Adèle Faucherre, première auteure de cette publication scientifique.

CANCER

# Voir l'action du traitement

Une technique innovante d'imagerie médicale permet de visualiser l'action de l'anticorps anti-CD20 dans le traitement des lymphomes **Q** de type B et de certaines maladies auto-immunes.

Dans ces deux types de maladies, on retrouve un dysfonctionnement de cellules immunitaires appelées lymphocytes B. Depuis une quinzaine d'années, les patients sont traités par immunothérapie à base d'anticorps anti-CD20. « *Cependant, le mécanisme par lequel ce médicament parvient à éliminer les lymphocytes B n'était pas bien compris* », soulignent les chercheurs, qui ont travaillé sous la direction de Philippe Bousso (Inserm/ Institut Pasteur) en collaboration avec



©CMSP CARSON / BSIP

➔ **Lymphome B** : fragments de globules blancs vus au microscope.

une équipe du Vu Medical Center d'Amsterdam (Pays-Bas). Grâce à des techniques d'imagerie dynamique mises au point à l'Institut Pasteur, ils sont parvenus à observer *in vivo* et

**Vos dons en actions**  
 FONDATION RECHERCHE MÉDICALE  
**300 000 €**  
 L'équipe de Philippe Bousso a été labellisée « Equipe FRM » en 2010 et a reçu ce financement, grâce auquel ces résultats ont été obtenus.

en temps réel l'action de l'anti-CD20. Ils ont ainsi constaté que la destruction des lymphocytes B se localisait principalement dans le foie et faisait intervenir des cellules immunitaires appelées cellules de Kupffer.

Une découverte

qui devrait permettre d'optimiser l'efficacité de ce traitement. |

Source : *Journal of Clinical Investigation*, novembre 2013.

**Q Lymphomes** : cancers caractérisés par le développement anarchique de certaines cellules immunitaires, les lymphocytes, dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, la rate et le foie.



## Chimiothérapie : à chacun son horaire

**Le moment de la journée auquel on prend un médicament anticancéreux**

**conditionne son efficacité mais aussi ses effets secondaires. Cependant, le bon horaire peut varier d'un malade à l'autre...** Une étude internationale coordonnée par des chercheurs français vient de révéler que, chez la souris, l'heure de tolérance maximale (où l'on constate

le moins d'effets secondaires) de l'irinotécan, un anticancéreux largement utilisé en chimiothérapie, peut varier de 8 heures, selon le sexe et le patrimoine génétique. Les chercheurs ont alors développé un modèle mathématique prenant en compte le fonctionnement de l'horloge biologique de chaque animal, et capable de prédire l'heure optimale d'administration du médicament. Les chercheurs souhaitent désormais adapter

**Vos dons en actions**  
 FONDATION RECHERCHE MÉDICALE  
**110 400 €**  
 Dimitri de Bundel a reçu ce financement en 2012 pour effectuer un post-doctorat pendant 2 ans. Un soutien qui lui a permis d'obtenir ces résultats.

ce modèle à l'Homme, et également le tester pour d'autres molécules de chimiothérapie. Le but est d'accroître l'efficacité et la tolérance des traitements. |

Source : *Cancer Research*, en ligne octobre 2013.

## CANCER

# Personnaliser les cures de chimiothérapie



©AMELIE-BENOIST / BSIP

**La gemcitabine est une molécule utilisée pour traiter certains cancers. Mais son efficacité et sa tolérance fluctuent selon les patients. Une équipe de recherche française vient de révéler pourquoi on observe une telle variation d'un patient à l'autre.** « *La*

*gemcitabine est principalement éliminée dans le foie par une enzyme appelée CDA*, explique Cindy Serdjebi, doctorante au sein d'une équipe Inserm à Marseille et première auteure de cette étude. *La quantité et la qualité de cette enzyme peuvent varier d'une personne à l'autre.* » Ainsi 20 % des patients ont une enzyme plus active que la normale, entraînant une élimination trop rapide de la gemcitabine. Conséquence :

un traitement moins efficace. À l'inverse, 10 % des patients ont une enzyme moins active que la normale, et sont alors plus affectés par les effets secondaires. « *Mesurer a priori l'activité de cette enzyme chez chaque patient devrait permettre d'ajuster les doses de traitement de façon à progresser vers une médecine plus personnalisée* », poursuit Cindy Serdjebi. |

Source : *Pharmacogenomics*, juillet 2013.



## CANCER

## Des bactéries à la rescousse

**À l'intérieur de nos intestins, quelque 100 000 milliards de bactéries exercent des fonctions vitales. Une étude récente montre que cette flore intestinale participerait aussi à l'efficacité des traitements anticancéreux.**

Le cyclophosphamide est un médicament très utilisé en chimiothérapie, mais il a pour inconvénient d'agresser la muqueuse intestinale, qui laisse alors passer dans le sang et les ganglions lymphatiques certaines bactéries de la flore. Or cet effet secondaire du traitement se révèle en réalité très utile, selon Laurence Zitvogel (Inserm, Institut Gustave-Roussy) qui a dirigé ces travaux. « *De façon surprenante, la réponse immunitaire dirigée contre ces bactéries va aider le patient à lutter encore mieux contre sa tumeur en stimulant de nouvelles défenses immunitaires* », explique-t-elle. Apporter ces bactéries aux malades, via des *probiotiques*  ou des *prébiotiques* , pourrait ainsi améliorer l'efficacité du traitement. |

Source : *Science*, novembre 2013.

 **Prébiotiques** : molécules de la famille des sucres qui stimulent la croissance de la flore du côlon.

**Probiotiques** : micro-organismes vivants (bactéries ou levures), utilisés comme compléments alimentaires, qui auraient un effet bénéfique sur la santé.

**Vos dons en actions**  
 FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

**300 000 €**

L'équipe de Philippe Faure a reçu ce financement en 2013, ainsi que le label « Equipe FRM », gage d'excellence. La Fondation a contribué à l'obtention de ces résultats et finance la suite de son projet.

**TABAGISME**

# Addiction tabagique : la piste génétique



©Thinkstock

**La dépendance au tabac est influencée par le patrimoine génétique. C'est ce que viennent de découvrir deux équipes menées par Philippe Faure (CNRS, université Pierre-et-Marie-Curie) et Uwe Maskos (CNRS, Institut Pasteur) en s'appuyant sur les résultats de vastes études de génétique humaine.** Ces études avaient permis d'associer une forte consommation de tabac à certaines mutations génétiques. Les chercheurs se sont penchés sur un gène en particulier, qui permet la synthèse d'une partie du récepteur nicotinique. Présent dans le cerveau, ce récepteur a pour rôle de transmettre l'information entre neurones au cours de différentes tâches, comme l'attention. Or, chez le fumeur, la nicotine se fixe sur ces récepteurs, perturbant leur activité et procurant la sensation de « bien-être » qui incite l'individu à continuer de fumer. Afin de

comprendre la relation entre la mutation du **récepteur** nicotinique et l'augmentation de la consommation de tabac, les scientifiques ont recréé dans le cerveau de la souris une des altérations génétiques observées chez les gros fumeurs. Résultat : une inactivation partielle du récepteur, avec pour conséquence une diminution de la sensibilité des neurones à la nicotine. Ainsi, pour conserver sur la durée la même sensation de « bien-être », l'individu concerné serait amené à tripler sa dose de nicotine. Cette mutation génétique, qui altère le fonctionnement du récepteur nicotinique, concernerait un tiers de la population et 90 % des gros fumeurs. Ce récepteur pourrait ainsi devenir une cible pharmacologique pour la mise au point de nouveaux traitements dans le sevrage tabagique. Cette découverte remet

## L'AVIS DE L'EXPERT



©DR

**Philippe Faure,** membre du comité de pilotage du programme « Physiopathologie de l'addiction » de la Fondation pour la Recherche Médicale

« En 2014, la Fondation lance un programme de soutien aux recherches sur les mécanismes physiopathologiques qui conduisent à l'addiction. Elle se positionne ainsi sur un domaine majeur en santé publique. On observe en effet, dans nos pays industrialisés, une forte augmentation des maladies liées à l'addiction à l'alcool, au tabac, etc. Pourtant, en France, les sources de financement se font rares pour les recherches sur l'addiction, et pour nombre de maladies psychiatriques. La force du programme de la Fondation est d'être ouvert à toutes les addictions [à des produits ou comportementales] et de soutenir tous les travaux, dans une optique pluridisciplinaire, qu'ils soient fondamentaux ou appliqués. »

également en question certains *a priori* sur l'addiction au tabac : nous ne sommes pas tous égaux devant la dépendance à la nicotine. |

Source : *Molecular Psychiatry*, 3 décembre 2013

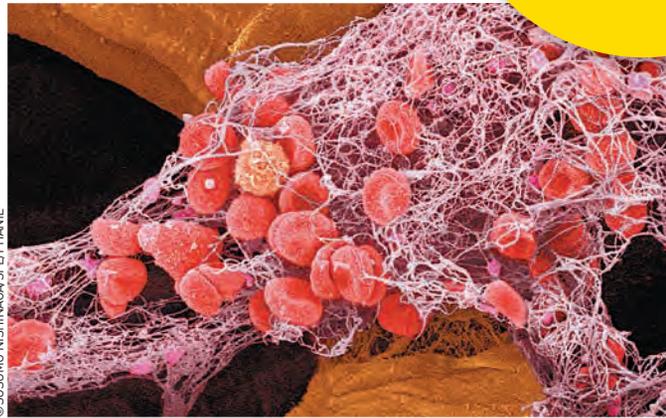
**Q Récepteur :** protéine sur laquelle se fixe un facteur spécifique (hormone, neurotransmetteur...) pour relayer son action.

## GÉNÉTIQUE

# Thrombose et maladies cardiovasculaires

Le fibrinogène est un facteur majeur de la coagulation et de la formation des caillots sanguins qui peuvent être à l'origine d'une **thrombose**, favorisant l'apparition de **maladies cardiovasculaires**.

Le taux de fibrinogène dans le sang est-il associé à des facteurs génétiques ? Ces facteurs génétiques prédisent-ils le risque de maladies cardiovasculaires ? Pour répondre à ces questions, une équipe de recherche internationale a étudié le **génome** de plus de 100 000 patients. « Nous avons analysé 2,5 millions de variations fréquentes dans la séquence de notre génome et recherché des liens avec le taux de fibrinogène dans le sang, explique David-Alexandre Trégouët, chercheur Inserm, qui a participé au volet français de ces travaux. Nous avons identifié 23 régions du génome [comportant ces variations] que l'on peut relier au taux



©SUSUMI NISHINAGAWA/SPL/PHANIE

de fibrinogène dans le sang. Mais aucune ne semble reliée directement au risque de maladies cardiovasculaires. » À présent, les chercheurs souhaitent identifier les gènes présents dans ces régions et explorer leurs fonctions. Surtout, ils veulent comprendre comment les gènes sont impliqués dans la variation du taux de fibrinogène, et peuvent

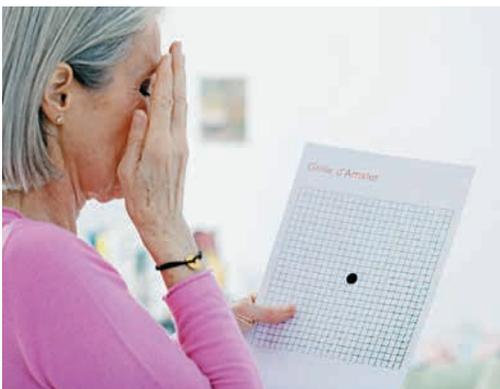
avoir, ou non, un rôle à jouer dans la survenue d'une thrombose. |

Source : *Circulation*, novembre 2013.

**Q** **Génome** : ensemble du matériel génétique (ADN) présent dans chacune des cellules d'un organisme.  
**Thrombose** : formation d'un caillot qui progressivement va boucher un vaisseau sanguin dans un membre, le cœur (infarctus du myocarde), le cerveau (AVC) ou le poumon (embolie pulmonaire).



## Cholestérol et DMLA : liaisons dangereuses

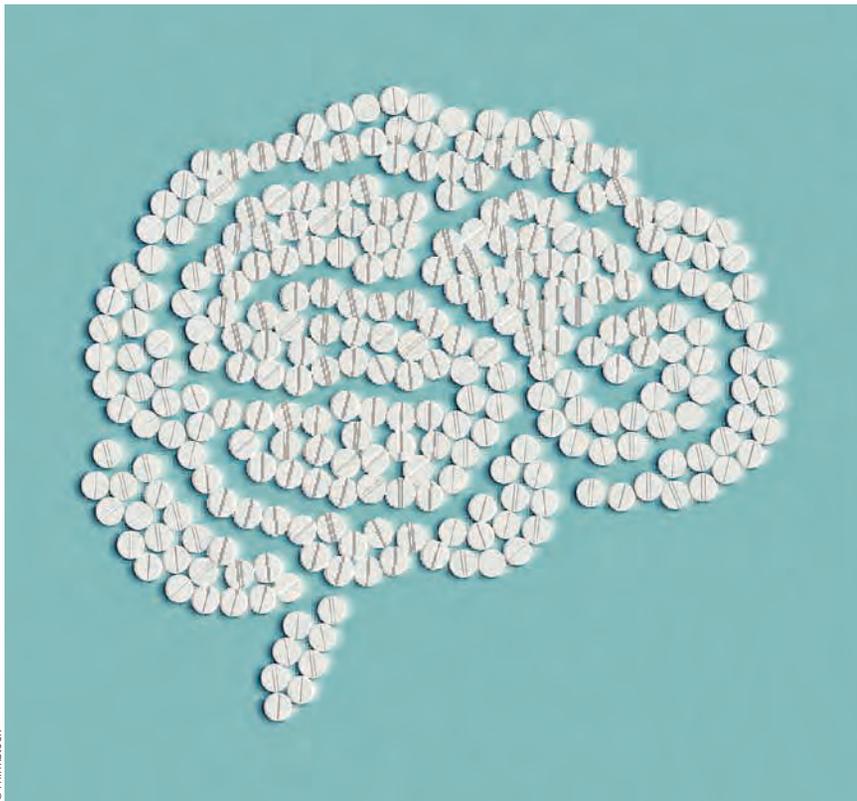


©B. BOISSONNET / BSIP

**La dégénérescence maculaire liée à l'âge est la première cause de cécité en France. Des recherches ont déjà montré qu'il existe un lien entre cette pathologie et le métabolisme du cholestérol.**

Une nouvelle étude de l'Inserm, portant sur 1 000 personnes atteintes ou non de DMLA, révèle qu'ils seraient contrôlés par au moins deux gènes communs. « Ces travaux sont très préliminaires, mais ils confirment l'association entre les gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol et la DMLA. Ces données devront être validées sur une plus large cohorte, mais ils offrent déjà de nouvelles pistes de travail pour prévenir et/ou traiter cette dégénérescence rétinienne », estime Bénédicte Merle, principale auteure de cette étude. |

Source : PLoS One, novembre 2013.



©Thinkstock

**MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES**

# Une nouvelle piste de traitement ?

**Une équipe britannique a mis au point un traitement par voie orale capable de bloquer la destruction des neurones chez des souris atteintes d'une maladie à prions.** Les maladies à prions (tremblante et Creutzfeld-Jacob), la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique sont des maladies neurodégénératives liées à une mauvaise conformation de certaines protéines, ce qui entraîne la formation d'agrégats dans le cerveau. Conséquence : une réaction de stress importante pour les cellules nerveuses qui

va conduire à leur mort. Délivré par voie orale, le nouveau médicament mis au point par les chercheurs britanniques permettrait de lutter contre cette réaction. Administré à des souris modèles atteintes de tremblante, ce traitement a en effet permis de ralentir la formation des lésions cérébrales. Le modèle animal utilisé est encore éloigné des maladies à prions de l'Homme. Cette piste est cependant intéressante et nécessite d'être approfondie. |  
Source : *Translational Medicine*, octobre 2013.

**MALADIE D'ALZHEIMER**

## Variation génétique et risque relatif

**Dans la population générale, il existe différentes variantes du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE), une protéine impliquée dans la régulation du cholestérol dans le cerveau.** On sait déjà que certaines variantes sont associées à un risque accru de survenue de la maladie d'Alzheimer. De récents travaux indiquent qu'elles pourraient aussi influencer l'évolution même de la maladie. En effet, une étude américaine cosignée par une jeune chercheuse française révèle l'influence de la variabilité du gène de l'ApoE sur la progression de la maladie, une fois qu'elle est apparue. Chez la souris, la variante ApoE4 augmenterait la quantité et la densité des *plaques séniles* **Q**; à l'inverse, la présence de la variante ApoE2 est associée à un ralentissement voire une régression des dépôts de ces plaques. De quoi envisager une nouvelle approche de thérapie génique. |

Source : *Science Translational Medicine*, novembre 2013.

**Q Plaques séniles (ou plaques amyloïdes) :** agrégats d'une molécule, appelée bêta-amyloïde, retrouvés en abondance dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et toxiques pour les neurones.



©Thinkstock

**MALADIE DE PARKINSON**

# Premier succès pour une thérapie génique

**Quinze patients souffrant de la maladie de Parkinson ont participé à un essai clinique de thérapie génique mené par une équipe franco-anglaise.** Tous ont vu leurs symptômes moteurs diminuer, même douze mois après avoir été traités. La maladie de Parkinson se caractérise par une perte progressive des neurones produisant de la *dopamine* dans une région particulière du cerveau, la substance noire. Conséquences : tremblements, rigidité des membres, diminution de l'amplitude des mouvements. Les traitements actuels restaurent la production de dopamine par le cerveau; les patients doivent les prendre plusieurs fois par jour et ils entraînent des effets secondaires importants. L'étude de thérapie génique, coordonnée par le Pr Stéphane Palfi de l'hôpital Henri-Mondor (Paris), a consisté à injecter directement dans le striatum, là où la dopamine est normalement utilisée, trois gènes conduisant à rétablir la production de cette molécule par les cellules nerveuses. Une injection suffit ainsi pour induire la production durable et continue des molécules thérapeutiques. « Cet essai de thérapie génique montre sur le long terme l'innocuité de ce transfert de gènes dans le cerveau de patients atteints de la maladie de Parkinson », explique le Pr Stéphane Palfi. L'efficacité de ce traitement dépend de la dose

administrée : plus la quantité de gènes est importante, plus les effets thérapeutiques sont manifestes. « Cette approche n'entraîne pas le développement de la maladie mais elle améliore la qualité de vie des malades », souligne le Pr Palfi. Pour valider l'efficacité de cette approche thérapeutique novatrice, d'autres essais cliniques sont encore indispensables : ils permettront de déterminer la dose optimale de gènes qu'il faut injecter, et d'évaluer les bénéfices de la thérapie génique par rapport à d'autres traitements. |

Source : *The Lancet*, 10 janvier 2014.

**L'AVIS DE L'EXPERT**

**Valérie Lemarchandel**, directrice des Affaires scientifiques de la Fondation pour la Recherche Médicale

« Bien que les mécanismes de la maladie de Parkinson soient mieux connus aujourd'hui, on ne guérit toujours pas les malades. Ils sont 150 000 en France aujourd'hui. Les chercheurs explorent plusieurs voies, dont la thérapie génique, décrite ici. La Fondation s'intéresse à ces travaux et les soutient car en injectant le gène médicament directement dans la région du cerveau concernée par la maladie, on évite les effets secondaires d'un traitement par voie orale qui se répand dans tout le cerveau et le corps. »

**Vos dons en actions**

**55 200 €**

La Fondation pour la Recherche Médicale a financé, en 2008, un post-doctorant de l'équipe du Pr Stéphane Palfi à hauteur de 55 200 euros pour mieux comprendre les effets secondaires de la L-dopa dans la maladie de Parkinson.

**Q Dopamine** : neurotransmetteur (substance chimique qui transmet l'information entre les neurones) qui intervient dans diverses fonctions importantes comme le contrôle des mouvements.

### DIABÈTE

# Prédire le risque de diabète grâce à une protéine musculaire

Selon des chercheurs québécois, une protéine présente dans le muscle permettrait de prédire le risque de survenue d'un diabète de type 2, et même d'offrir une nouvelle piste thérapeutique.

PGC-1 $\alpha$  est une protéine présente dans les cellules musculaires. Elle est impliquée dans la production d'énergie, notamment à partir du glucose. Jennifer Estall et son équipe de l'Institut de recherche clinique de Montréal ont d'abord constaté que des souris dépourvues de cette protéine avaient un taux de sucre dans le sang plus bas que des souris témoins, que ce soit avant ou après le repas. Cependant, ils ont constaté qu'en vieillissant ces mêmes souris dépourvues de PGC-1 $\alpha$  développaient une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline importantes,



toutes deux caractéristiques du diabète de type 2. « Notre étude suggère qu'un faible taux de la protéine PGC-1 $\alpha$  dans le muscle pourrait permettre de prédire le risque de générer un diabète de type 2. Les médicaments

augmentant le niveau de cette protéine pourraient aider à prévenir la maladie ou à retarder sa progression », résume Jennifer Estall. |

Source : *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, janvier 2014.

### LEUCÉMIE

## Le succès d'un traitement anticancéreux enfin compris

La leucémie aiguë promyélocytaire est une forme rare de cancer du sang. L'utilisation d'une hormone, l'acide rétinoïque, et d'un toxique, l'arsenic, entraînent la guérison définitive de la majorité des patients. Une équipe française vient de révéler le mécanisme sous-jacent de ce traitement ciblé. L'équipe du Pr Hugues de Thé (université Paris

Diderot, Inserm, CNRS, AP-HP) révèle que ce traitement induit une cascade d'événements qui conduit au vieillissement prématuré des cellules leucémiques, qui sont alors incapables de se multiplier. De quoi espérer provoquer cette même cascade d'événements chez d'autres types de cellules cancéreuses. |  
Source : *Nature Medicine*, janvier 2014.

