



RECHERCHE & SANTÉ

2,50 € - N°141 - 1^{er} trimestre 2015 - www.frm.org

L'INTERVIEW DE MARINA
CARRÈRE D'ENCAUSSE

Le stress, un facteur de risque
de plus en plus étudié p.6-7



Partenariat avec
France Inter

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

4 FÉVRIER 2015 À 14H



DOSSIER

Hypertension artérielle :

épidémie silencieuse, menaces sérieuses

RECHERCHE & SANTÉ N°141



© N. Six

04 EN DIRECT D'UN LABO

Cancer

Le vaccin contre la rougeole, nouvelle arme anticancéreuse

06 L'INTERVIEW DE MARINA CARRERE D'ENCAUSSE

Le stress, un facteur de risque de plus en plus étudié

08 TECHNOLOGIES INNOVANTES

La stimulation cérébrale profonde



© C. Martin

10 LES ÉCHOS DE LA RECHERCHE

Viellissement

L'hormone anti-âge

11 Immunité

La mémoire immunitaire commence *in utero*

12 Ostéoporose

De l'ocytocine contre l'ostéoporose



©BSIP

15 Obésité

Tissus graisseux et immunité, des liens à explorer



©Badias / Andia

17 QUESTIONS DE SANTÉ

Ophthalmologie

Y a-t-il des avancées sur le traitement des glaucomes?



© Thinkstock

20 DOSSIER

Hypertension artérielle : épidémie silencieuse, menaces sérieuses



©Voisin/Phanie

L'hypertension artérielle touche près d'un Français sur trois. Elle est un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires majeures. Même s'il existe une grande variété de médicaments, la prise en charge de l'HTA reste complexe. Certains patients demeurent en effet résistants aux traitements. Les chercheurs explorent de nouvelles pistes thérapeutiques et cherchent à mieux comprendre les mécanismes en jeu.

29 S'ENGAGER POUR LA RECHERCHE

La donation temporaire d'usufruit : réduire son impôt, combattre la maladie

31 Fondations abritées : la générosité sur mesure

Directeur de la publication :

Denis Le Squer

Comité de rédaction :

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

Ont participé à la rédaction :

Catherine Brun, Émilie Gillet, Florence Raynal.

Ont participé au dossier :

Pr Xavier Jeunemaître (parrain), Pr Michel Azizi, Dr Guillaume Bobrie, Pr Jean-Jacques Mourad, Dr Nicolas Postel-Vinay.

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

Aurélien Coustillac.

Direction artistique :

David Corvaisier.

Secrétariat de rédaction :

Alexandra Roy.

Couverture :

Thinkstock

Chef de fabrication :

Sylvie Esquer.

Impression : Maury.**Périodicité :** trimestrielle.**Copyright :** la reproduction des textes, même partielle, est soumise à notre autorisation sur demande écrite préalable.**Date et dépôt légal à parution :**Janvier 2015 • ISSN 0241-0338
Dépôt légal n° 8117

Pour tout renseignement
ou pour recevoir
Recherche & Santé,
adressez-vous à :

**Fondation pour la
Recherche Médicale**54, rue de Varenne
75335 Paris Cedex 07**Service donateurs :**

01 44 39 75 76

Contribution de soutien**pour 4 numéros : 10€**Chèque à l'ordre de
la Fondation pour
la Recherche Médicale

En 2015, poursuivons notre combat contre toutes les maladies

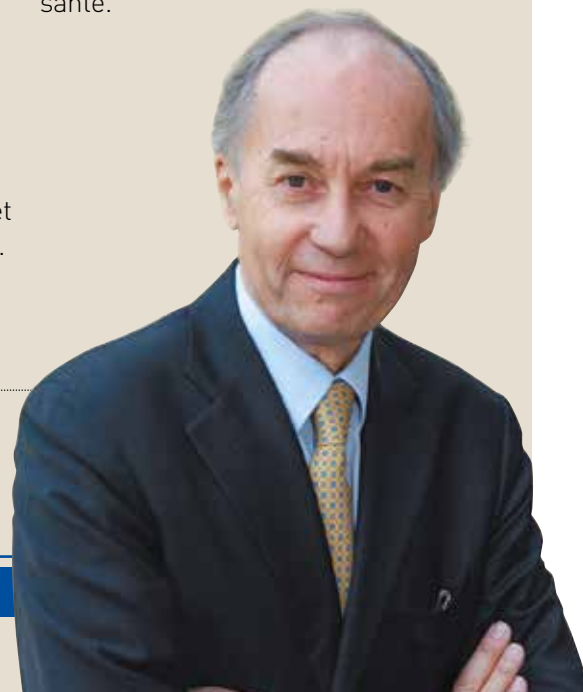
En 2015, la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) célèbre le 50^e anniversaire de l'attribution par l'État de son statut de fondation reconnue d'utilité publique. Les pouvoirs publics reconnaissent ainsi l'importance de la mission de la FRM, son expertise et la qualité de son travail. Ce statut lui permettait également de recevoir, en plus des dons manuels, des legs et des donations.

Grâce à votre soutien et à votre générosité, la Fondation poursuit, aujourd'hui encore, sa mission de développement d'une recherche de pointe au service de tous les malades, comme le démontrent les sujets abordés au fil de ces pages. Depuis l'hypertension artérielle jusqu'à la maladie d'Alzheimer, en passant par des formes rares de cancer, ce sont près de 450 nouveaux projets de recherche que nous avons financés en 2014. Porteurs de vrais espoirs thérapeutiques, les travaux soutenus par la Fondation visent une meilleure compréhension de la maladie, de ses causes, de ses mécanismes. La Fondation joue également un rôle d'aiguillon, en favorisant l'innovation et en soutenant des projets précurseurs. En témoigne le soutien apporté dès les années 1990 aux professeurs

Benabid et Pollak, pionniers de la stimulation cérébrale profonde. Le Pr Benabid vient d'ailleurs de recevoir le prestigieux prix Lasker 2014, l'équivalent du Nobel de médecine aux États-Unis. Notre nouvelle rubrique, consacrée aux technologies innovantes (p. 8-9), revient largement sur l'apport de ces travaux dans le traitement de la maladie de Parkinson.

De tels progrès, dans tant de domaines de la santé, ne sont possibles qu'avec l'aide de nos donateurs. C'est grâce à votre générosité que nous poursuivrons, en 2015, notre combat sans relâche contre toutes les maladies, toutes les souffrances. Au nom de toute l'équipe de la Fondation et des chercheurs qu'elle soutient, je vous adresse, à chacun et à chacune d'entre vous, ma profonde gratitude. Et recevez, en cette nouvelle année, tous mes vœux de joie, bonheur et santé.


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



CANCER

Le vaccin contre la rougeole, nouvelle arme anticancéreuse

➔ **Au Centre de recherche en cancérologie Nantes-Angers, l'équipe de Marc Grégoire** travaille sur une application originale du vaccin contre la rougeole. Il pourrait ainsi être utilisé pour soigner une forme de cancer rare et sévère provoquée par l'exposition à l'amiante.

Q uoi de plus banal que le vaccin contre la rougeole, administré depuis plus de soixante ans aux enfants? Pourtant, une propriété inattendue le place aujourd'hui sous les projecteurs. « Ces dernières années, nous avons découvert que le virus atténué  utilisé dans le vaccin contre la rougeole pouvait infecter spécifiquement et tuer les cellules cancéreuses en épargnant les cellules saines voisines », explique Marc Grégoire, du Centre de recherche en cancérologie Nantes-Angers. Cette spécificité est due à la porte d'entrée du virus dans la cellule : un récepteur particulier (appelé CD46) présent en très grande quantité à la surface des cellules tumorales. En testant le virus atténué de la rougeole sur des cellules cancéreuses humaines ou en l'injectant au sein de tumeurs humaines développées chez la souris, « nous nous sommes aperçus qu'il détruit les cellules tumorales qu'il infecte, mais qu'en plus il réactive le système immunitaire contre ces cellules, poursuit Marc Grégoire. De fait, il se produit une véritable synergie entre le virus et les défenses immunitaires pour éliminer le



cancer. Coup double, en quelque sorte ! » L'équipe de Nantes s'attache à élaborer une stratégie thérapeutique originale, dans laquelle le virus atténué est conçu comme un agent anticancéreux. Leur cible? Différents types de cancer dont le mésothéliome, une tumeur maligne touchant principalement la plèvre. Ce cancer rare et très agressif, lié essentiellement à l'exposition professionnelle à l'amiante, touche actuellement 1 000 personnes par an en France. Aucun traitement n'est, aujourd'hui, réellement efficace. La



➔ **MARC GRÉGOIRE**, directeur de recherche Inserm au Centre de recherche en cancérologie Nantes-Angers (unité mixte de recherche 892 Inserm-6299 CNRS), est à la tête de l'équipe « Mort cellulaire immunogénique appliquée aux traitements du mésothéliome ».

virothérapie antitumorale imaginée par Marc Grégoire pourrait donc constituer une solution particulièrement intéressante.

INJECTION MASSIVE

« Pour cibler la tumeur, nous projetons d'injecter entre les deux membranes de la plèvre une dose de virus 100 000 fois supérieure à celle administrée lors de la vaccination », précise-t-il. Une injection massive permise par l'excellente tolérance de l'organisme à ce vaccin. Les scientifiques collaborent activement

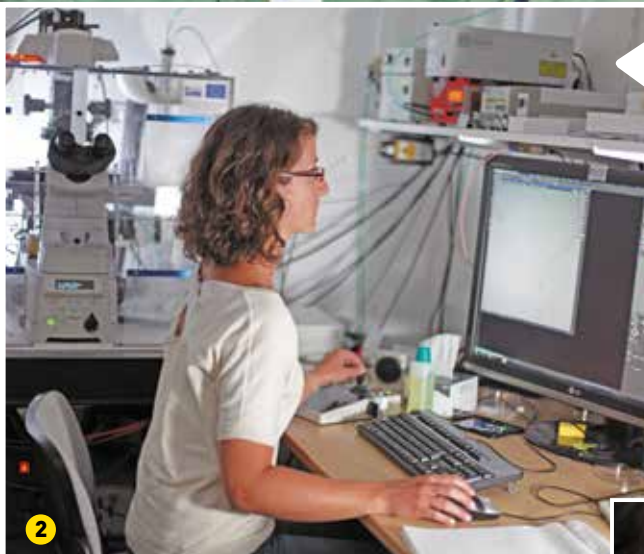


© Photos : Nicolas Six

➔ LES CELLULES TUMORALES

sont cultivées au laboratoire ①.

Les chercheurs les mettent en présence du vaccin contre la rougeole et observent l'effet du virus atténué sur leur survie en microscopie photonique ② et en microscopie confocale, qui permet de visualiser le virus par fluorescence ③. Leur objectif est de valider l'efficacité du vaccin pour tuer les cellules tumorales.



②

avec l'équipe de Frédéric Tangy, à l'Institut Pasteur, pour optimiser son efficacité et procéder à des tests sur des cellules cancéreuses cultivées en laboratoire. Des essais seront ensuite pratiqués chez l'animal. |

Q Virus atténué : virus cultivé en laboratoire de manière à supprimer sa virulence et à pouvoir être injecté sans risque. Il conserve sa capacité à stimuler les défenses immunitaires, ce qui en fait un vaccin.



③

L'AVIS DE L'EXPERT



© DR

François-Loïc Cosset, membre du Conseil scientifique de la FRM, directeur du Centre international de recherche en infectiologie, à Lyon.

Les recherches de l'équipe de Marc Grégoire reflètent parfaitement l'esprit du label « Équipe FRM » qui lui a été attribué par le Conseil scientifique de la Fondation. Au-delà d'un soutien financier de 3 ans, ce label est une reconnaissance scientifique de l'originalité et de l'excellence de travaux particulièrement audacieux et innovants.

En finançant ces recherches, la FRM mise sur la virothérapie antitumorale dans la lutte contre le mésothéliome. Elle s'engage aux côtés des chercheurs, pour trouver une solution thérapeutique à ce cancer très agressif.



MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE, MÉDECIN ET JOURNALISTE, PRÉSENTATRICE DU « MAGAZINE DE LA SANTÉ » SUR FRANCE 5.

Chaque trimestre, Marina Carrère d'Encausse vous invite à découvrir un chercheur et ses travaux de recherche à travers un entretien exclusif.

Le stress, un facteur de risque de plus en plus étudié

➔ Le Dr Laurent Chneiweiss est médecin psychiatre à Paris, spécialiste des troubles de l'anxiété et des thérapies cognitives et comportementales. Il est l'auteur de plusieurs ouvrages spécialisés sur le stress. Il explique que le stress en lui-même n'est pas une maladie mais un facteur de risque ou un facteur déclenchant.

MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE :

Comment peut-on définir le stress ?

Laurent Chneiweiss : Le stress n'est pas une maladie en soi, en dehors du cas particulier du syndrome de stress post-traumatique (après un accident de la route, par exemple) ou de la dépression. C'est toutefois un facteur de risque pour le développement de certaines maladies (voir question 3). Il n'y a donc pas de définition médicale précise du stress. Il s'agit plutôt d'un état physiologique et émotionnel. On peut toutefois se référer à celle de l'Agence européenne pour la santé et la sécurité au travail : *« Un état de stress survient lorsqu'il y a déséquilibre entre la perception qu'une personne a des contraintes que lui impose son environnement et la perception qu'elle a de ses propres ressources pour y faire face »*. Si l'évaluation des contraintes et des ressources est

d'ordre psychologique, les effets du stress ne sont pas uniquement de nature psychologique ; ils impactent la santé physique, le bien-être et la productivité de la personne qui en souffre. En fait, le terme de stress renvoie à des perceptions très différentes d'un patient à l'autre. C'est pourquoi le médecin s'intéressera aux émotions liées au stress ressenties par le patient, comme l'angoisse, la colère, la peur, qui sont, elles, bien définies, et aux troubles psychiatriques associés (troubles de l'anxiété, dépression...).

M.C.E. : Où en sont les études sur les liens entre le corps et les émotions ?

L. C. : C'est un domaine en plein développement. On connaît déjà les conséquences immédiates du stress : augmentation du rythme cardiaque, de la pression artérielle,

de la consommation d'oxygène par l'organisme ou de l'activité cérébrale. Les chercheurs s'intéressent aux conséquences du stress à moyen-long terme, notamment à travers des travaux sur les interactions entre émotions et génome. À l'inverse, une étude américaine de 2013 a montré que la relaxation (un état physiologique, où le stress est réduit, induit par la méditation, le yoga ou la prière) produit des changements immédiats dans l'expression de gènes impliqués dans l'immunité, le métabolisme énergétique ou la sécrétion d'insuline. Reste à savoir si cela prévient ou pas le risque à long terme de développer certaines maladies... D'autres chercheurs essaient d'identifier les facteurs génétiques qui détermineraient notre susceptibilité à développer une pathologie lorsqu'on est soumis au stress.

M.C.E. : Y a-t-il un lien entre le stress et certaines maladies ?

L. C. : Le stress peut être considéré comme un facteur de risque ou un facteur déclenchant de maladies. Des études ont ainsi établi que des situations émotionnelles liées au stress – de la simple anxiété à une situation pathologique comme la



« La tête au carré »
de Mathieu Vidard
Retrouvez Laurent
Chneiweiss dans l'émission du
4 FÉVRIER 2015 À 14H

À réécouter sur www.frn.org
et sur www.franceinter.fr

1984-1990 : interne puis assistant à l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière (Paris).

1985-1990 : membre de l'unité Inserm « Neuropsychologie et neurobiologie des comportements ».

1989 : membre de l'Association de thérapie cognitive et comportementale (AFTCC).

1990 : membre de la Société des neurosciences.

À partir de 1991 : exerce en tant que médecin psychiatre à Paris.

2010 : membre de la Société médico-psychologique, la plus ancienne des sociétés françaises de psychiatrie et l'une des toutes premières dans le monde.



« **Le médecin s'intéressera aux émotions liées au stress ressenties par le patient (peur, colère, angoisse...) qui, elles, sont bien définies.** »

© D. Delbecq / Andia.fr


dépression – sont, au même titre que l'hypercholestérolémie, un facteur de risque cardiovasculaire. Le risque d'infarctus est ainsi multiplié par deux à trois lors d'une dépression.

M.C.E. : Qu'en est-il du lien entre stress et cancer ?


L. C. : Il n'y a pas vraiment d'étude qui fasse un lien clair entre stress et développement d'un cancer. Au début des années 1990, des études américaines menées par David Spiegel ont fait beaucoup de bruit. Elles concluaient que des thérapies de groupe centrées sur les émotions permettaient d'augmenter la survie de patientes atteintes de cancer du sein. Plus tard, des synthèses de nombreuses études ont repris ces résultats au regard du type de cancer et de leur gravité. Et là, les résultats ont été beaucoup moins nets. Une chose est sûre : la prise en charge des

émotions qui surviennent pendant cette maladie améliore grandement la qualité de vie des patients. Mais rien n'est certain quant à un possible effet sur l'espérance de vie.

M.C.E. : Existe-t-il des thérapies non médicamenteuses pour traiter le stress ?

L. C. : Longtemps, on s'est contenté de médicaments pour prendre en charge les situations émotionnelles liées au stress (l'anxiété par exemple, ou des pathologies plus lourdes comme la dépression) et l'arsenal thérapeutique est aujourd'hui très développé. Mais depuis quelques années, de nouvelles approches non médicamenteuses se développent pour traiter ces situations. Il y a tout le champ de la méditation dite de *pleine conscience* . Cette technique vise l'acceptation des émotions. Elle

invite le patient à les reconnaître et à vivre avec pour anticiper et éviter l'état de stress. Un procédé tout à fait indiqué pour les émotions du quotidien, mais qui ne résout pas tout ! Quand les émotions sont trop importantes, il faut revenir à leur source et chercher éventuellement à modifier son comportement. C'est là qu'interviennent les thérapies cognitives et comportementales (TCC), qui ont pris de l'importance dans la psychiatrie moderne. Des exercices pratiques (jeu de rôle, réalité virtuelle...) peuvent être envisagés pour aider le patient à désapprendre le comportement qui lui pose problème. Depuis peu, méditation et TCC font l'objet de nombreuses recherches. **I**

 **Pleine conscience :** technique de méditation dont l'objectif est de focaliser pleinement son attention sur le moment présent et à analyser les sensations ressenties.

NEUROSCIENCES

La stimulation cérébrale profonde

➔ **Implanter des électrodes au cœur du cerveau permet de délivrer un courant électrique** qui modifie le fonctionnement de groupes précis de neurones. C'est ainsi que l'on traite certains malades de Parkinson mais aussi d'autres pathologies comme certains troubles psychiatriques. Les chercheurs et médecins français ont été pionniers dans la mise au point de cette technique.


Réalisé avec la collaboration du Pr Pierre Pollak, neurologue, pionnier de la stimulation cérébrale profonde avec le Pr Benabid.

■ POUR QUELLES PATHOLOGIES ?

La recherche clinique a déjà validé l'utilisation de la stimulation cérébrale profonde contre plusieurs maladies. Historiquement, cette technique s'est d'abord révélée efficace contre certaines formes de tremblements sévères. Mais, aujourd'hui, la plus connue est sans conteste la prise en charge de certains malades de Parkinson qui répondent à des critères particuliers (bonne réponse aux médicaments antiparkinsoniens, capacité à supporter une opération lourde...). De nombreuses études ont montré que la stimulation cérébrale profonde, même si elle ne guérit pas, réduit nettement les symptômes moteurs les plus sévères de la maladie. En France, environ 400 malades de Parkinson sont implantés chaque année (sur près de 150 000 Français atteints de cette maladie...). D'autres pathologies peuvent bénéficier de cette technologie, comme les dystonies (spasmes musculaires) et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

■ COMMENT SE DÉROULE L'IMPLANTATION ?

À chaque pathologie correspond une cible cérébrale précise où sont implantées les électrodes : dans la maladie de Parkinson, ce sont les noyaux subthalamiques ou les globus pallidus (voir schéma). L'intervention chirurgicale est lourde : dans un premier temps, un cadre de stéréotaxie est fixé sur le crâne du patient, il sert de repère extérieur pour situer de façon très précise les cibles dans le cerveau. Puis des perforations à travers l'os du crâne permettent au neurochirurgien d'introduire les électrodes d'environ 1 mm de diamètre jusqu'aux cibles cérébrales. Lors de cette phase, le patient est conscient. Des tests de stimulation électrique sont en effet réalisés pour vérifier le bon placement des électrodes. Une fois celles-ci en place, le cadre de stéréotaxie est enlevé. Et dans un deuxième temps, le stimulateur électrique lui-même est implanté, au niveau du thorax, sous anesthésie générale cette fois.



Un cadre de stéréotaxie, fixé sur le crâne du patient, il sert de repère pour implanter les électrodes.



Traitement de la maladie de Parkinson par stimulation cérébrale profonde.



Les électrodes sont implantées dans le cerveau vers des régions profondes de la taille d'un haricot (noyaux subthalamiques et globus pallidus – ici en jaune). Elles stimulent ces zones du cerveau, en y délivrant un courant électrique de faible intensité et de haute fréquence.

■ COMMENT ÇA MARCHE ?

La stimulation électrique d'un nerf ou d'un groupe de neurones induit leur excitation. Mais quand la stimulation nerveuse est effectuée à haute fréquence, au-delà de 100 Hz (plus de 100 impulsions électriques par seconde), au lieu d'être excités, les neurones sont inhibés et il n'y a plus de transmission du message nerveux. La stimulation cérébrale profonde repose sur ce principe d'inhibition par un courant haute fréquence. Elle peut être envisagée pour toute maladie où une zone cérébrale est identifiée comme hyperactive ou ayant une activité anormale. Cependant, on ne sait toujours pas expliquer comment la stimulation provoque cette inhibition au niveau des neurones. Plusieurs hypothèses sont évoquées, aucune n'a pour l'instant été démontrée : le message nerveux est-il réinitialisé, est-il remplacé par le signal envoyé par les électrodes ?...

Les fils électriques passent sous la peau jusqu'aux électrodes.

■ QUELLES SONT LES PISTES D'AVENIR ?

De nombreuses recherches sont en cours pour évaluer l'intérêt de la stimulation cérébrale profonde dans le traitement d'autres maladies, comme l'épilepsie, l'algie vasculaire de la face (forme aiguë de mal de tête, extrêmement douloureux et invalidant), les troubles de la marche... Pour chaque maladie, une zone du cerveau particulière est ciblée. Il se peut qu'une même zone du cerveau constitue une cible dans plusieurs maladies différentes. Une autre piste importante, pour laquelle des études cliniques sont en cours, consiste à traiter des pathologies psychiatriques comme les dépressions sévères, l'anorexie mentale, ou certains comportements addictifs.

Le stimulateur (ou pile), qui délivre les impulsions électriques, est implanté sous la peau, en dessous de la clavicule (voir aussi encadré « Comment se déroule l'implantation ? »).

HISTORIQUE

1987 : La toute première stimulation cérébrale profonde est réalisée par des médecins français, les P^{rs} Alim-Louis Benabid et Pierre Pollak, à Grenoble, dans le traitement des tremblements.

1992 : Une stimulation électrique sur une zone spécifique du cerveau fait disparaître les symptômes de la maladie de Parkinson chez des singes, à l'Institut des maladies neurodégénératives (Bordeaux).

1993 : La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson est testée avec succès chez l'Homme : première mondiale des P^{rs} Benabid et Pollak.

1998-2001 : Grâce à la FRM, l'équipe du P^r Pollak améliore la technique d'implantation des électrodes et évalue l'impact économique de cette approche thérapeutique.

2008 : Les Victoires de la médecine (prix français) sont attribuées aux P^{rs} Benabid et Pollak pour leur découverte de la stimulation cérébrale profonde.


2014 : Le prix Lasker (équivalent américain du Nobel de médecine) est décerné au P^r Benabid pour le développement de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson.



VIEILLISSEMENT

L'hormone anti-âge

Une hormone aux propriétés étonnantes vient d'être identifiée par une équipe lyonnaise chez un petit ver de 1 millimètre de long, *C. elegans*. Produite lorsque le ver est soumis à une restriction alimentaire drastique, cette hormone augmente la longévité de l'animal en atténuant les maladies liées au vieillissement semblables à celles de l'Homme (cancers, maladies neurodégénératives, fonte musculaire...). Elle diminue aussi sa fertilité. Une hormone similaire est produite chez l'Homme, mais le régime nécessaire, à la limite de la malnutrition, n'est pas applicable en tant que tel. Les scientifiques, menés par Hugo Aguilaniu, chercheur CNRS au Laboratoire de biologie moléculaire de la cellule, à Lyon, se sont alors penchés sur les mécanismes en jeu dans cette réponse au stress alimentaire observée chez le ver.

« Nous avons découvert qu'il existe une succession d'événements dans la réponse à la restriction calorique, explique Hugo Aguilaniu. La diminution de la nourriture, perçue comme un stress par l'organisme de l'animal, déclenche la production de cette hormone (appelée acide dafachronique ). Nous avons identifié sa porte d'entrée dans le noyau de la cellule, le récepteur sur lequel elle se fixe et qui répercute le signal de stress en activant une cascade de gènes. »

C'est la fonction reproductrice de la cellule qui est touchée en premier lieu. Logique du point de vue évolutif, commente le chercheur : « Quand les conditions extérieures sont



➔ Chercheuse sortant d'un réservoir d'azote liquide des échantillons congelés de vers *Caenorhabditis elegans*.

mauvaises, il vaut mieux attendre pour se reproduire. » Ensuite seulement, un second signal est émis depuis l'appareil reproducteur vers les autres tissus pour induire le ralentissement du vieillissement, qui permettra d'attendre des temps meilleurs. C'est ce dernier signal qui intéresse les chercheurs au plus haut point. Hugo Aguilaniu est enthousiaste : « Nous sommes sur la brèche ! Nous pensons en effet qu'un signal similaire existe chez l'Homme. L'identifier pourrait permettre, à terme, de l'administrer pour limiter les pathologies du vieillissement sans affecter la reproduction cellulaire. » **I**

Source : *Nature communications*, septembre 2014.

Q Acide dafachronique : hormone fabriquée à partir du cholestérol (comme les hormones sexuelles).

Vos dons en actions

299 700 €

En 2011, La Fondation pour la Recherche Médicale a attribué le label « Equipe FRM » à l'équipe d'Hugo Aguilaniu. Ces résultats ont été obtenus grâce à ce financement.

L'AVIS DU CHERCHEUR



Pierre-Olivier Couraud,

président du Conseil scientifique de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), directeur de l'Institut Cochin

©DR

« Les résultats très intéressants obtenus par l'équipe de Hugo Aguilaniu dans le domaine du vieillissement confirment le choix de la Fondation pour la Recherche Médicale, qui lui a attribué le label « Equipe FRM ». Cette prestigieuse distinction honore l'équipe et s'accompagne d'un soutien financier durant trois ans. Le label permet ainsi de travailler sereinement et d'assurer une meilleure qualité des travaux de recherche et des publications qui en découlent, un gage pour l'avenir de cette jeune équipe de pointe. »

**IMMUNITÉ**

La mémoire immunitaire commence *in utero*

On pensait que le nouveau-né était complètement dépourvu de mémoire immunitaire, et que celle-ci s'acquerrait après la naissance. Un dogme remis en cause par le groupe de Richard Lo-Man, au sein de l'unité Régulation immunitaire et vaccinologie (Institut Pasteur/ Inserm). Les chercheurs ont en effet découvert chez le nourrisson une petite population de lymphocytes T mémoire, ces cellules immunitaires qui se souviennent de leur premier contact avec une substance pathogène et sont capables de produire rapidement des molécules antimicrobiennes pour garantir une certaine protection contre les infections. « Avant cette découverte, nous pensions qu'en l'absence de pathologies infectieuses pendant



→ Fœtus humain de 12 semaines.

la grossesse, le fœtus se développait dans un milieu complètement stérile. Et donc, que tous ses lymphocytes T



n'étaient pas activés à la naissance. Nos travaux prouvent le contraire », résume Richard Lo-Man. Une découverte majeure qui rend envisageable une vaccination de l'enfant *in utero*, puisque la vaccination repose essentiellement sur la constitution d'une mémoire immunitaire. |

Source : *Science Translational Medicine*, mai 2014

SYSTÈME VASCULAIRE

Prématurité et risque cardiovasculaire

Les troubles cardiovasculaires sont particulièrement fréquents chez les sujets nés prématurément ou avec un trop faible poids. Selon plusieurs études, la paroi de leurs vaisseaux sanguins serait en cause. Pour les chercheurs de l'unité « Endothélium, pathologies vasculaires et cibles thérapeutiques » (Inserm/Aix Marseille Université), ce phénomène serait lié au vieillissement accéléré

des cellules précurseurs qui forment ces parois et jouent un rôle majeur dans la formation de nouveaux vaisseaux. « Ces résultats aident à comprendre pourquoi les personnes nées prématurément présentent un risque cardiovasculaire plus élevé que celles nées à terme », résume Françoise Dignat-Georges, chercheuse Inserm à l'Université de la Méditerranée. Ils ouvrent



aussi la piste à de nouvelles stratégies thérapeutiques contre le vieillissement prématuré des vaisseaux. |

Source : *Blood*, mars 2014.



Vos dons en actions
FONDATION RECHERCHE MÉDICALE

150 000 €

C'est la somme attribuée par la FRM, en 2008, à Ez-Zoubir Amri dans le cadre de son programme vieillissement ostéo-articulaire.

➔ Une patiente effectue un examen de densitométrie osseuse. La perte de densité osseuse, appelée ostéoporose, fragilise l'os.

OSTÉOPOROSE

De l'ocytocine contre l'ostéoporose ?

L'ocytocine **Q**, une hormone secrétée dans le cerveau des mammifères, pourrait combattre l'ostéoporose **Q**. C'est ce que viennent de montrer Ez-Zoubir Amri et son équipe, à l'Institut de biologie Valrose, à Nice.

L'expérience a été menée chez des souris privées de leurs ovaires, un modèle animal utilisé pour mimer la ménopause et ses symptômes, notamment l'ostéoporose. Une injection quotidienne d'ocytocine a été administrée à la fois à des souris tout juste opérées, qui n'avaient pas encore développé d'ostéoporose, et à d'autres chez qui l'ostéoporose était installée. « Non seulement nous avons

observé un effet préventif, mais aussi, et c'est le plus spectaculaire, curatif, avec une disparition de l'ostéoporose. Nous observons même une normalisation de la prise de poids, qui est un autre symptôme de la ménopause », s'enthousiasme Ez-Zoubir Amri. Autre élément important, souligne-t-il, l'absence d'effets secondaires à ce traitement.

UN LIEN ÉTABLI CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE

Une seconde étude, toujours menée par l'équipe d'Ez-Zoubir Amri, cette fois-ci en collaboration avec le Pr Véronique Breuil, du service de rhumatologie du CHU de Nice,

indique que le taux d'ocytocine et la qualité de l'os sont directement liés chez la femme ménopausée. Les scientifiques ont mesuré le taux d'ocytocine dans le sang chez 1 100 femmes ménopausées de 55 à 79 ans. Ils ont alors recherché s'il existait une corrélation entre ce taux et la qualité de leur ossature. Et les résultats sont probants : pour la première fois, un lien a pu être établi entre le taux circulant de l'hormone et la densité minérale osseuse **Q**.

Le Dr Amri commente : « Les femmes disposant d'un statut osseux correct présentent clairement un taux élevé d'ocytocine. A contrario, une faible densité minérale osseuse et une ostéoporose sont associées à un taux faible d'ocytocine. »

Ces observations corroborent les résultats obtenus par l'équipe chez la souris. « Cela nous porte à croire qu'un traitement par ocytocine pourrait être efficace sur l'ostéoporose », conclut avec espoir le chercheur. **I**

Source : *Endocrinology*, avril 2014, et *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, avril 2014

Q **Densité minérale osseuse** : quantité de calcium dans l'os qui reflète la qualité de la minéralisation de l'os. Elle est mesurée pour connaître le risque de fragilité des os.

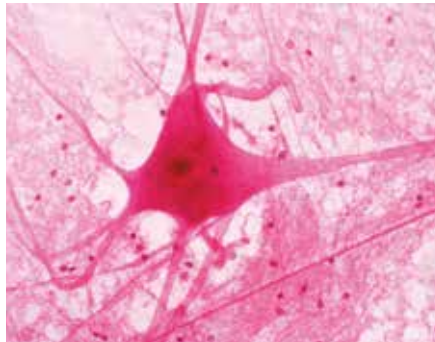
Ocytocine : hormone qui a notamment pour rôle de déclencher l'accouchement et d'accélérer les contractions de l'utérus lors de celui-ci.

Ostéoporose : diminution de la densité des os et détérioration de leur architecture interne, qui survient avec l'âge et entraîne leur fragilisation.

**MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE**

Quand une cellule change d'identité

Certaines cellules spécialisées seraient capables de changer radicalement de nature et d'acquies de nouvelles fonctions. Des chercheurs français ont élucidé les mécanismes en jeu, en étudiant la conversion d'une cellule rectale en *motoneurone* **Q** chez le ver *C. elegans*. « On sait provoquer la transdifférenciation de cellules humaines en laboratoire, explique Sophie Jarriault, chercheuse CNRS, à l'Institut de génétique et biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg. Mais le taux de réussite de cette manipulation est faible, 10 % seulement, et sans aucune garantie de stabilité dans le temps. » Sophie Jarriault



➔ Un motoneurone humain.

et ses collègues se sont donc intéressés à ce phénomène qui survient naturellement chez le ver *C. elegans*.



Ils ont ainsi découvert que des mécanismes dits épigénétiques, qui modulent l'expression des gènes, sont indispensables pour permettre un résultat complet et parfaitement stable. **I**

Source : *Science*, août 2014

Q Motoneurone : neurone impliqué dans tout mouvement de notre corps (préfixe moto- pour « moteur »).

MALADIE DE HUNTINGTON

Des neurones trop sensibles au stress cellulaire

Maladie génétique héréditaire, la maladie de Huntington touche environ 50 000 personnes en Europe. Elle se manifeste par la destruction progressive de certains neurones à l'âge adulte. Les symptômes, des mouvements involontaires et des troubles cognitifs **Q**, apparaissent généralement vers 40 ans. Aucun traitement n'existe à ce jour. Une équipe de l'Institut de Biologie Paris-Seine tente de comprendre la cause de la destruction des neurones dans la maladie. Selon l'équipe, les neurones subissent, dès le début de la pathologie, un stress cellulaire **Q** excessif lié à une production de huntingtine

anormale, la protéine qui est mutée chez les patients. Ce stress cellulaire serait directement responsable de la mort prématurée de certains neurones. « Jusqu'à présent on pensait que les neurones des patients étaient capables de s'adapter à cette situation stressante, d'y résister en mobilisant leurs capacités de compensation. En réalité la résistance au stress de leurs neurones est, d'entrée de jeu, défaillante : elle est plus faible que celle d'une personne en bonne santé », déclare Christian Néri, directeur de recherche Inserm à l'Institut de Biologie Paris-Seine. Restaurer les capacités de résistance au stress cellulaire de ces



neurones pourrait donc être une nouvelle piste thérapeutique pour retarder leur dégénérescence. **I**

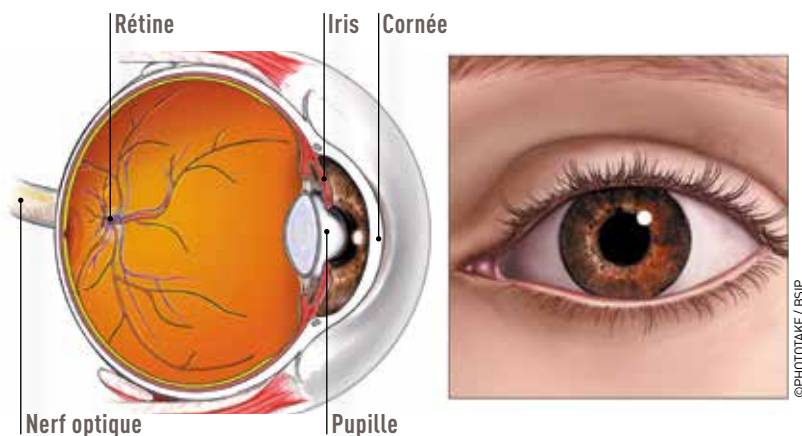
Source : *PLoS Biology*, juin 2014

Q Troubles cognitifs : perturbations des fonctions par lesquelles une personne acquiert et analyse les informations issues de l'extérieur.

Stress cellulaire : une cellule reçoit de nombreux stimuli. On parle de stress cellulaire quand les limites physiologiques sont dépassées (surproduction d'une protéine toxique, apport insuffisant en glucose...).

OPHTALMOLOGIE

Produire des cellules de rétine pour la thérapie cellulaire



➔ Illustration de l'anatomie de l'œil interne et externe.

Un protocole rapide et fiable a permis à des chercheurs français de produire des cellules de rétine à partir de cellules souches. Un procédé breveté, compatible avec la réglementation en vigueur, qui pourrait être applicable rapidement en thérapie cellulaire. Pour mettre au point leur méthode, les chercheurs ont utilisé des cellules souches appelées *iPS* : elles ont été obtenues à partir de cellules de la peau et sont capables de donner naissance à tous les tissus de l'organisme. « Nous avons cultivé ces cellules souches dans des conditions similaires à celles du développement embryonnaire, au terme duquel se forme la rétine, explique Christelle Monville, de l'Institut I-Stem, à Évry. Son équipe collabore avec celle d'Olivier Gouraud, à l'Institut de la vision (Paris). Elle poursuit : « Lorsque, dans nos boîtes

de culture, les cellules en multiplication arrivent en contact les unes avec les autres, elles s'organisent pour créer tous les précurseurs à l'origine des différentes cellules qui composent la rétine. »

En un mois environ, les chercheurs peuvent ainsi, à partir des précurseurs cultivés, produire les cellules utilisables en thérapie cellulaire. « Des essais précliniques devraient être menés chez des modèles animaux de pathologies rétinienne, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), le glaucome ou la rétinite pigmentaire, reprend la chercheuse. Nous projetons de leur transplanter ces cellules pour remplacer les cellules détruites. » Ce procédé présente un autre intérêt pour la recherche. En partant de cellules souches issues de la peau de patients atteints de maladies génétiques de la rétine, il est possible d'obtenir *in vitro* des cellules rétinienne porteuses de

L'AVIS DE L'EXPERT



© Inserm/Begouen, Etienne

Didier Letourneur, président du comité scientifique de l'appel à projets « Bio-ingénierie » de la FRM et directeur de Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle au CHU Bichat (Paris).

« Les travaux de Christelle Monville ont été financés en 2013 par la Fondation dans le cadre de son programme Bio-ingénierie pour la santé. Ce programme est un levier important pour créer une dynamique nouvelle dans la conception d'outils diagnostiques ou thérapeutiques innovants alliant biologie et technologie. Renouvelé en 2014, il exprime un véritable besoin puisque quelque 150 demandes ont été reçues et 12 projets d'excellence retenus. Le projet porté par Christelle Monville est exemplaire à ce titre et prometteur, en prenant en compte en amont toutes les contraintes de l'implantation clinique chez l'Homme. »

l'anomalie. L'étude de ces cellules permettra de comprendre les mécanismes pathologiques en cause et tester de nouveaux médicaments. Source : *Brain Struct. Func.*, mars 2014.

Thérapie cellulaire : greffe de cellules visant à restaurer les fonctions d'un tissu ou d'un organe lorsqu'elles sont altérées par un accident, une pathologie ou le vieillissement. La thérapie cellulaire repose souvent sur l'utilisation des cellules souches. **Cellules iPS** : cellules souches pluripotentes induites (en anglais *induced Pluripotent Stem cells* - iPS). Ces cellules, obtenues à partir d'une reprogrammation génétique de cellules de tissus adultes, ont la propriété de se multiplier à l'infini et de pouvoir donner naissance à tous les tissus de l'organisme. **Précurseur** : cellule immature à l'origine d'un type cellulaire déterminé. **Rétine** : tissu sensoriel qui tapisse le fond de l'œil. Elle est constituée de plusieurs couches de cellules différentes, chargées de recueillir le signal lumineux, de le transformer en signal électrique et de l'acheminer, via le nerf optique, vers le cerveau.

**OBÉSITÉ**

Tissus graisseux et immunité, des liens à explorer

L'activation dans la graisse d'une voie immunitaire pourrait se révéler une piste intéressante pour prendre en charge le surpoids et les problèmes métaboliques qui en découlent, comme le diabète.

Il existe trois types de cellules graisseuses dans notre corps : les adipocytes blancs qui stockent la graisse et donc les calories; les adipocytes bruns, en très grande quantité chez le nouveau-né, qui brûlent les calories et produisent de la chaleur pour réguler la température corporelle; et les adipocytes beiges, localisés dans la graisse blanche mais

ayant le même rôle que les adipocytes bruns. Deux équipes de recherche américaines viennent de découvrir que, chez la souris, l'activation de certaines cellules immunitaires stimule la transformation de la graisse blanche en graisse beige. Un procédé qui réduit la masse graisseuse et provoque une perte de poids. « *L'idée selon laquelle la santé métabolique peut être améliorée par l'activation des cellules immunitaires dans la graisse est assez étonnante* », commente Bruce Spiegelman, de la Harvard Medical School, principal auteur de l'une de ces deux études. |

Source : *Cell*, juin 2014



©Badias / Andia

INFECTIOLOGIE

Histoire d'une résistance bactérienne



© BSIP / Chasemet

➔ Culture de streptocoque B dans une boîte de Petri.

Dans les années 1950, un antibiotique appelé « tétracycline » a été massivement utilisé en médecine générale. Cette prescription très fréquente serait à l'origine de l'émergence, dix ans plus tard, de graves infections par le streptocoque B chez le nouveau-né. En effet, au cours des années 1960-1970, on a observé une augmentation d'infections néonatales graves dues à cette bactérie. En étudiant les génomes de 230 souches de streptocoque B, datant de 1950 à nos jours, des chercheurs français de l'Institut Pasteur et du CNRS, en collaboration avec l'Institut Cochin et le Wellcome Trust (Royaume-Uni), ont découvert que leur diversité génétique est aujourd'hui très faible. Près de 90 % des souches sont résistantes à la tétracycline, suggérant fortement qu'elles auraient été sélectionnées au cours du temps pour leur résistance à l'antibiotique qui était à l'époque très souvent prescrit (contre de nombreuses infections bactériennes autres que celles dues au streptocoque B). Des résultats qui soulignent l'impact néfaste à long terme du mésusage des antibiotiques. |

Source : *Nature Communications*, août 2014

MALADIES RARES

Un espoir thérapeutique dans le syndrome des antiphospholipides

Un espoir thérapeutique sérieux est apporté aujourd'hui dans la prise en charge des patients atteints du syndrome des antiphospholipides. Cette maladie *auto-immune* rare se traduit par la formation à répétition de caillots dans les vaisseaux sanguins, qui conduisent à des accidents vasculaires cérébraux, à des infarctus, et dans certains cas à une insuffisance rénale terminale. Elle est aujourd'hui prise en charge par l'administration d'anticoagulants. Les équipes de Fabiola Terzi et du service de néphrologie-transplantation adultes de l'hôpital Necker-Enfants Malades se sont penchées sur l'action des anticorps antiphospholipides, dans les formes graves qui résistent aux traitements habituels. Ils ont

montré que, dans ces formes, ces anticorps induisent la prolifération des cellules de la paroi des vaisseaux. Conséquence : la paroi s'épaissit et diminue l'irrigation sanguine des organes en aval. Les dommages qui en résultent peuvent conduire à la destruction de ces organes, en particulier le rein. Or un médicament *antirejet*, le sirolimus, utilisé couramment dans les greffes d'organes, est connu pour inhiber la prolifération des cellules. « Nous projetons de réaliser rapidement un essai thérapeutique avec ce médicament, déclare Fabiola Terzi. Notre découverte laisse à penser que les cas graves, que l'on ne sait pas prendre en charge aujourd'hui, pourraient être traités avec bénéfice. »
Source : NEJM, juillet 2014



Q Auto-immune : se dit d'une maladie liée au développement d'une réaction de défense immunitaire de l'organisme contre ses propres constituants.
Antirejet : se dit d'un médicament destiné à moduler le système immunitaire du patient transplanté pour éviter le rejet du greffon, reconnu par l'organisme de l'hôte comme étranger.

CANCERS

Des flashes de radiothérapie pour un traitement mieux supporté

Un protocole inédit, basé sur le principe de « flashes », permet de réduire les effets secondaires de la radiothérapie, selon une équipe de recherche de l'Institut Curie. Le principe : des expositions très brèves (moins d'une demi-seconde) et très intenses – 1 000 fois plus élevées qu'une irradiation classique. « Nous avons montré que, chez la souris, ce protocole permet d'éviter la fibrose des tissus irradiés, tout en conservant son efficacité

sur la tumeur », commente Vincent Favaudon, directeur de recherche à l'Institut Curie et auteur de l'étude. « Nous sommes malheureusement aujourd'hui limités par la puissance des appareils à rayons X disponibles dans les services de radiothérapie, pour envisager une application chez l'Homme. Il faut un saut technologique, auquel nous travaillons avec un partenaire industriel. »
Source : Science Translational Medicine, juillet 2014.



Q Fibrose : transformation du tissu d'un organe en tissu fibreux, plus épais et plus rigide que le tissu d'origine et qui perd sa fonctionnalité d'origine. C'est un des effets secondaires de la radiothérapie.

➔ Chaque trimestre, *Recherche & Santé* répond aux questions les plus fréquentes posées dans vos courriers ou courriels et lors de vos appels quotidiens à la Fondation. Cela sans jamais poser de diagnostic ou de pronostic, ni donner de conseils thérapeutiques. Seul un médecin traitant est habilité à le faire.

OPHTALMOLOGIE

« **Y a-t-il des avancées sur le traitement des glaucomes ?** »

Madame V. (Saône-et-Loire), par téléphone.

Affection chronique due à une dégénérescence progressive du nerf optique, le glaucome peut provoquer une perte irréversible du champ visuel. C'est la deuxième cause de cécité dans les pays développés. Dans plus de 90 % des cas, le glaucome est associé à l'augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil (pression intraoculaire). Cette augmentation de pression est due à l'obstruction du filtre d'évacuation de l'humeur aqueuse (le liquide qui remplit l'œil). L'hypothèse actuelle est qu'une inflammation serait probablement à l'origine de la mort des cellules du filtre, qui ne peut plus fonctionner. Conséquence : l'accumulation de l'humeur aqueuse, l'élévation de la pression intraoculaire et la mort des cellules rétinienne qui forment le nerf optique. Aujourd'hui le traitement du glaucome consiste à faire baisser la pression intraoculaire. L'administration d'un collyre et éventuellement une intervention chirurgicale pour recréer une évacuation de l'humeur aqueuse sont efficaces chez 85 à 90 % des personnes atteintes. Pour les autres patients, aucune thérapie n'a encore fait ses preuves. Les recherches en matière de thérapeutique s'orientent aujourd'hui dans plusieurs directions. Des essais cliniques récents ont permis de tester l'efficacité de la mémantine, une



➔ Vision d'une personne atteinte de glaucome : perte de la vision périphérique.

molécule susceptible de protéger les cellules de la rétine de la mort, mais ils se sont révélés décevants. D'autres équipes tentent d'améliorer les propriétés des cellules du filtre d'évacuation pour restaurer sa fonction. Enfin une autre piste, explorée par l'équipe d'Alexandre Denoyer à l'Institut de la vision, vise à inhiber l'inflammation dans le filtre : « *Chez les rats, nous avons réussi à enrayer la progression de la maladie et à préserver la vision des sujets souffrant d'un glaucome débutant ; nous espérons entamer prochainement des essais cliniques chez l'Homme.* » Les scientifiques envisagent par ailleurs la thérapie cellulaire afin de remplacer

L'AVIS DE L'EXPERT



Alexandre Denoyer, ophtalmologiste au Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts et chercheur Inserm à l'Institut de la vision à Paris.

« À l'avenir, le traitement du glaucome fera très certainement appel à une stratégie thérapeutique combinée, associant une molécule pour abaisser la pression intraoculaire, une molécule pour protéger le filtre d'évacuation de l'humeur aqueuse et/ou une molécule pour protéger la rétine. Cette association permettra de prendre en charge les 10 à 15 % de patients pour lesquels aucun traitement n'est efficace. Un autre point central réside dans le diagnostic précoce. En France, on estime que près de la moitié des patients ne sont pas diagnostiqués, soit environ 500 000 personnes qui vont être traitées trop tard ! »

les cellules mortes. Les recherches viennent de démarrer, avec des résultats attendus à plus long terme. |

Avec le concours d'Alexandre Denoyer, ophtalmologiste et chercheur Inserm à l'Institut de la vision, Paris.

TUBERCULOSE

« Est-il vrai qu'il existe des cas qui résistent au traitement actuel. Si oui, pourquoi ? Et où en est la recherche contre cette maladie ? »

Monsieur B. (Paris), par courrier

La tuberculose est une maladie très contagieuse, due à la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, encore appelée bacille de Koch. C'est la deuxième maladie infectieuse la plus meurtrière au monde après le sida : en 2013, 9 millions de personnes ont développé la maladie et 1,5 million en sont mortes. Le traitement de la tuberculose combine la prise de plusieurs antibiotiques durant plusieurs mois. S'il est bien respecté, ce traitement est efficace. S'il n'est pas respecté, le germe peut développer des résistances à plusieurs antibiotiques. On parle alors de germe multirésistant. Certaines bactéries peuvent aussi être résistantes à tous les antibiotiques connus. En 2013, quelque 450 000 patients ont été

atteints d'une forme multirésistante. Sans solution thérapeutique, un tiers des patients guérissent spontanément, les autres malheureusement décèdent. La recherche dans ce domaine est donc très active. La recherche fondamentale est à l'œuvre pour comprendre le mode d'action des antibiotiques existants, le cycle de la bactérie dans l'organisme et trouver de nouvelles molécules pour la contrer. Les scientifiques tentent également de mettre au point un vaccin qui soit plus efficace que le BCG ou capable de renforcer son pouvoir protecteur. Des résultats prometteurs ont déjà été obtenus lors d'essais précliniques chez l'animal. Enfin, l'amélioration de la sensibilité et de la spécificité du diagnostic est



© Thinkstock

➔ **Poumons atteints de tuberculose (radiographie).**

aussi un enjeu majeur pour limiter la contagion. Les grands projets internationaux devraient porter leurs fruits dans l'une ou l'autre de ces directions dans les années à venir. |

*Avec le concours de **Camille Locht**, directeur du Centre d'infection et immunité de Lille à l'Institut Pasteur de Lille.*

🔍 **BCG** : vaccin administré à la naissance, efficace contre les formes graves de tuberculose du jeune enfant mais beaucoup moins contre la tuberculose pulmonaire active de l'adulte.

MALADIE DE PARKINSON

« Existe-t-il un lien entre l'exposition aux pesticides et l'apparition de la maladie de Parkinson ? »

Mademoiselle Z., par courriel

« Pesticides : effets sur la santé » : c'est le titre d'une étude publiée en 2013 par l'Inserm. Réalisée sur les trente dernières années, elle conclut à une augmentation de 60 % du risque de développer une maladie de Parkinson chez les personnes exposées, dans leur activité professionnelle, aux pesticides

(insecticides et herbicides, en particulier). Il s'agit essentiellement d'agriculteurs, chez qui la maladie de Parkinson est reconnue comme maladie professionnelle en France depuis 2012. Concernant le risque associé à l'exposition résidentielle (habitat à proximité de champs) ou liée au jardinage, les données

disponibles restent trop rares pour être concluantes. Ce qui ne signifie pas, soulignent les experts, une absence de risque. |

*Avec le concours d'**Alexis Elbaz**, neurologue et épidémiologiste, directeur de recherche au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, Inserm/Université Paris-Sud.*

**GREFFES****« Qui peut faire un don d'organe ? Comment s'y prendre ? Où s'adresser pour en savoir plus ? »**

© Thinkstock

De nombreux donateurs, réagissant au dossier "Greffes" de Recherche & Santé n°138

En France, l'âge moyen des donneurs ne cesse d'augmenter. Aujourd'hui, on peut prélever des cœurs jusqu'à 65 ans, des poumons jusqu'à 70 ans, des foies jusqu'à 80 ans, des reins jusqu'à 85 ans et des cornées jusqu'à 90 ans et plus ! Si vous avez entre 18 et 50 ans, vous pouvez même faire don d'un

peu de votre moelle osseuse. Dans tous les cas, la fédération France ADOT peut vous renseigner pour conforter votre choix, ou porter sur vous une carte « OUI au don d'organes ». Il s'agit de la fédération des Associations pour le don d'organes et de tissus humains, créée en 1969, notamment par le

P^r Jean Dausset, aussi cofondateur de la Fondation pour la Recherche Médicale. |

Contact : France ADOT
373, rue de Périgueux, 16000 Angoulême
Tél. 05 45 39 84 50. www.france-adot.org
Demander sa carte de donneur en ligne :
<http://www.france-adot.org/demande-carte-donneur.html>

MYASTHÉNIE**« Quels sont les symptômes et les traitements de cette maladie ? Comment survient-elle ? »**

Madame G. (Loire), par courrier

La myasthénie est une *maladie neuromusculaire* chronique rare. Elle touche 3 000 personnes en France et on compte chaque année deux à cinq nouveaux cas par million d'habitants. Elle peut débuter à tout âge, mais plus souvent avant 35 ans ou après 50 ans. Les manifestations de la maladie sont très variables d'un patient à l'autre en fonction des muscles atteints : fatigabilité à l'effort, vision double, paupière qui tombe, difficultés à mastiquer, à avaler, à parler, faiblesse dans les bras ou les jambes. Les symptômes apparaissent généralement en fin de journée et peuvent disparaître pendant des mois, voire des années. L'origine de la myasthénie reste mal comprise mais elle associe probablement à la fois des facteurs génétiques et environnementaux, dont certains ont

déjà été identifiés, comme une infection ou un stress. On sait d'autre part qu'il s'agit d'une maladie *auto-immune* . Le système immunitaire du malade produit des anticorps anormaux (autoanticorps) qui s'attaquent à la jonction entre le nerf et le muscle. Ces anticorps perturbent le signal électrique acheminé depuis le cerveau jusqu'au muscle via les nerfs. En temps normal, le signal électrique émis par l'extrémité du nerf libère une molécule, l'acétylcholine, qui se fixe sur des récepteurs spécifiques à la surface du muscle, et provoque sa contraction. Chez les patients atteints de myasthénie, les autoanticorps produits détruisent ces récepteurs à l'acétylcholine, bloquant la transmission du message entre le nerf et le muscle. Le traitement, de cette

maladie associe plusieurs molécules, dont des *immunomodulateurs* et permet aux malades de retrouver une bonne qualité de vie. Aujourd'hui, la recherche s'oriente vers les mécanismes en cause, en tentant d'identifier les cellules qui produisent les autoanticorps responsables des troubles musculaires. |

Avec le concours du D^r Echaniz-Laguna, neurologue au Centre de référence des maladies neuromusculaires au CHRU de Strasbourg.

Maladie neuromusculaire : maladie du muscle ou de sa commande motrice.

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

Immunomodulateur : molécule qui agit sur le système immunitaire pour en modifier la réponse.



Hypertension artérielle : épidémie silencieuse, menaces sérieuses

➔ **L'hypertension artérielle (HTA) touche près d'un Français sur trois.**

Elle est un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires majeures. Même s'il existe une grande variété de médicaments, la prise en charge de l'HTA reste complexe. Certains patients demeurent en effet résistants aux traitements. Les chercheurs explorent de nouvelles pistes thérapeutiques et cherchent à mieux comprendre les mécanismes en jeu.



180 000 décès
par an sont dûs aux maladies
cardiovasculaires.
Or, l'hypertension artérielle
est un facteur de risque
majeur.



« Lorsque le sang circule dans le corps, il exerce une pression sur la paroi des artères », explique le Dr Nicolas Postel-Vinay, du Centre d'excellence en hypertension artérielle de l'Hôpital européen Georges-Pompidou (Paris). Cette pression peut être très forte, voire trop forte : on parle alors d'hypertension artérielle [HTA]. « C'est une affection très fréquente qui peut engendrer des dommages à toutes les artères de l'organisme, plus particulièrement à celles du cerveau, du cœur et des reins », reprend le Dr Postel-Vinay

De fait, l'HTA est l'un des principaux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires majeures (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...). Ces maladies sont la deuxième cause de mortalité en France, avec 180 000 décès par an, dont beaucoup surviennent prématurément. Les dangers de l'hypertension artérielle sont tels qu'on la qualifie de « tueur silencieux » : le plus souvent, l'HTA ne s'accompagne d'aucun symptôme particulier. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'HTA se situe en deuxième position, après le tabagisme et devant l'alcoolisme, sur la liste des facteurs diminuant le nombre d'années de vie en bonne santé.

UNE PRESSION ARTÉRIELLE À NE PAS DÉPASSER

« La pression du sang sur la paroi des artères augmente notamment avec la fréquence des contractions du cœur », explique le Dr Postel-Vinay. Lorsque l'on mesure la pression ou tension artérielle, ce résultat s'exprime en deux chiffres : le premier, le plus élevé, correspond à la systole, lorsque le cœur se contracte pour expulser le sang dans les artères. Le second, plus faible, reflète la pression minimale lors de la diastole, c'est-à-dire quand les



©DR

POINT DE VUE DU PARRAIN DE CE DOSSIER

Dr Xavier Jeunemaître, cardiologue et généticien, coordinateur du Centre de référence des maladies cardiovasculaires rares, Hôpital européen Georges-Pompidou (Paris), membre du Comité de la recherche de la Fondation pour la Recherche Médicale.

Où en est la recherche sur l'hypertension artérielle ?

X. J. : Il y a une vingtaine d'années, elle était très développée, et ce dans tous les champs : épidémiologie, diagnostic et surtout thérapeutique... Puis, essentiellement pour des raisons financières et stratégiques, le domaine thérapeutique a été progressivement abandonné par les laboratoires pharmaceutiques alors que le besoin est toujours là.

Le domaine de la recherche fondamentale reste tout de même encore exploré ?

X. J. : Oui, principalement grâce à l'essor de nouveaux outils, particulièrement dans le domaine de la génétique humaine. Nous menons des études à grande échelle pour étudier la corrélation entre certaines variations génétiques et des problèmes d'hypertension, notamment pour étudier les prédispositions à l'HTA des personnes à risque : diabétiques, en surpoids ou bien âgées. Nous travaillons aussi sur des formes héréditaires rares de l'hypertension : le syndrome de Gordon, par exemple, ou la maladie de Liddle. Nous avons ainsi identifié chez ces

patients des mutations dans des gènes impliqués dans la régulation du transport du sodium et du potassium, et mieux compris leur rôle dans l'hypertension artérielle. Ainsi, l'étude de formes particulières d'une maladie – dans ce cas une forme familiale d'hypertension – permet de nouvelles découvertes qui concernent la population hypertendue en général, c'est passionnant.

La recherche de nouveaux biomarqueurs est, elle aussi, un champ important ?

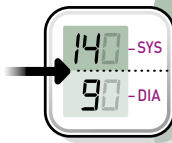
X. J. : Effectivement. Il est utile de connaître les molécules particulières présentes dans les urines ou dans le sang des personnes hypertendues, appelées biomarqueurs de l'hypertension. Dans un premier temps, pour détecter ces nouvelles molécules, on utilise des sortes de tamis moléculaires.

Lorsqu'on a mis la main sur un biomarqueur potentiel, il faut confirmer cette découverte sur des modèles cellulaires, puis sur des modèles animaux. Ces recherches, dites de génomique fonctionnelle, demandent beaucoup de temps et de moyens.



LA PRESSION ARTÉRIELLE ET LA CONTRACTION DU CŒUR

La mesure de la pression artérielle s'exprime avec deux chiffres: 14/9 (en cm de mercure)

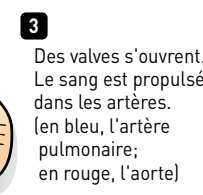
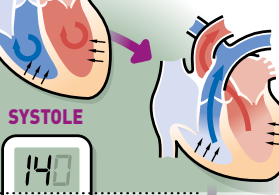
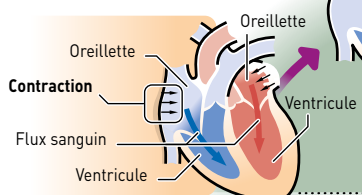


Le chiffre le plus grand (14), correspond à une pression artérielle plus haute, la **systole**, étape où le cœur se contracte.

Le chiffre le plus petit (9), correspond à une pression artérielle plus basse, la **diastole**, étape où le cœur se détend.

1 Les oreillettes se contractent et le sang est propulsé dans les ventricules.

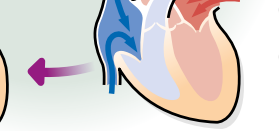
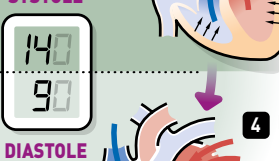
2 Les ventricules se contractent.



3 Des valves s'ouvrent. Le sang est propulsé dans les artères. (en bleu, l'artère pulmonaire; en rouge, l'aorte)

4 Le cœur se détend. Le sang arrive dans les oreillettes. (cavités supérieures du cœur)

5 Des valves s'ouvrent pour laisser le sang s'écouler dans les ventricules.



ventricules se dilatent pour recevoir le sang provenant des veines (voir schéma ci-contre). Ces pressions se mesurent en millimètres de mercure. En France, les médecins l'expriment souvent en centimètres de mercure. Ce qui donne concrètement des résultats de l'ordre de 12/7 pour un adulte en bonne santé. Mais à partir de quel niveau doit-on parler d'hypertension artérielle ? Lorsque le tensiomètre affiche 14/9 cm de mercure ou 140/90 mm de mercure, le diagnostic d'HTA est établi. Pour effectuer son diagnostic, le médecin doit prendre la tension du patient lors de trois consultations successives, étalées sur 3 à 6 mois. À noter que l'on préfère désormais utiliser l'automesure tensionnelle (voir encadré ci-contre « L'automesure »).

PAS DE SYMPTÔMES, NI DE CAUSE MAJEURE

Le plus souvent, l'hypertension artérielle ne s'accompagne d'aucun symptôme manifeste ressenti par le patient. Elle est découverte à l'occasion d'une consultation de routine, par exemple en médecine du travail, ou plus dramatiquement après un accident cardiovasculaire. Pourtant, le danger est réel. L'hypertension fragilise les artères, rigidifie leur paroi et augmente le risque d'apparition ou d'aggravation de lésions d'athérosclérose. Ainsi, selon l'OMS, près de deux tiers des accidents vasculaires cérébraux sont liés à une pression artérielle élevée. Si les conséquences de l'HTA sont connues (voir infographie en p. 23), ses causes restent encore souvent mystérieuses. « Dans 10 % des cas, l'HTA est secondaire, c'est-à-dire qu'elle est la conséquence d'une autre maladie, éventuellement maladie génétique, le plus souvent liée aux reins ou aux glandes surrénales, ou maladie hormonale,

Athérosclérose : maladie dégénérative des vaisseaux sanguins due au dépôt d'une plaque constituée principalement de graisse, appelée plaque d'athérome, sur la paroi des vaisseaux.

©Lorenzo Timon

L'automesure, outil de référence

Pour confirmer le diagnostic ou suivre l'efficacité d'un traitement, l'automesure de la tension artérielle se révèle extrêmement utile, voire indispensable. Plusieurs enquêtes montrent d'ailleurs qu'entre un tiers et la moitié des personnes hypertendues mesurent leur pression artérielle elles-mêmes. Les appareils d'automesure sont à la fois bon marché (entre 40 et 80 euros, voire 130 euros pour ceux connectés à un smartphone) et répandus. Ils s'utilisent suivant des règles précises : la mesure s'effectue le



→ Femme prenant elle-même sa pression artérielle à l'aide d'un appareil d'automesure.

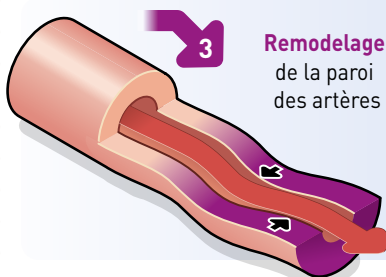
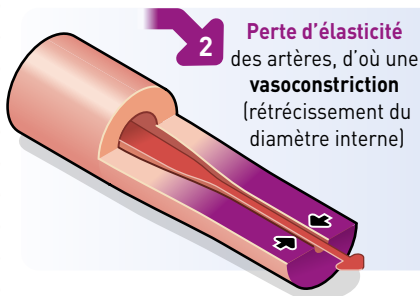
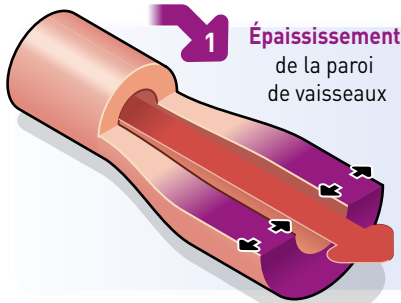
matin 3 fois de suite avant le petit-déjeuner, et le soir encore 3 fois avant le coucher, et ce pendant 3 à 7 jours de suite. C'est la moyenne de toutes les mesures qui doit être prise en compte. Il existe aussi des appareils de mesure ambulatoire de la pression artérielle, appelée MAPA : un brassard relié à un appareil électrique à la ceinture, portés en permanence pendant

24 heures. L'appareil prend et enregistre la tension artérielle toutes les 15 minutes le jour et toutes les 30 minutes pendant le sommeil.

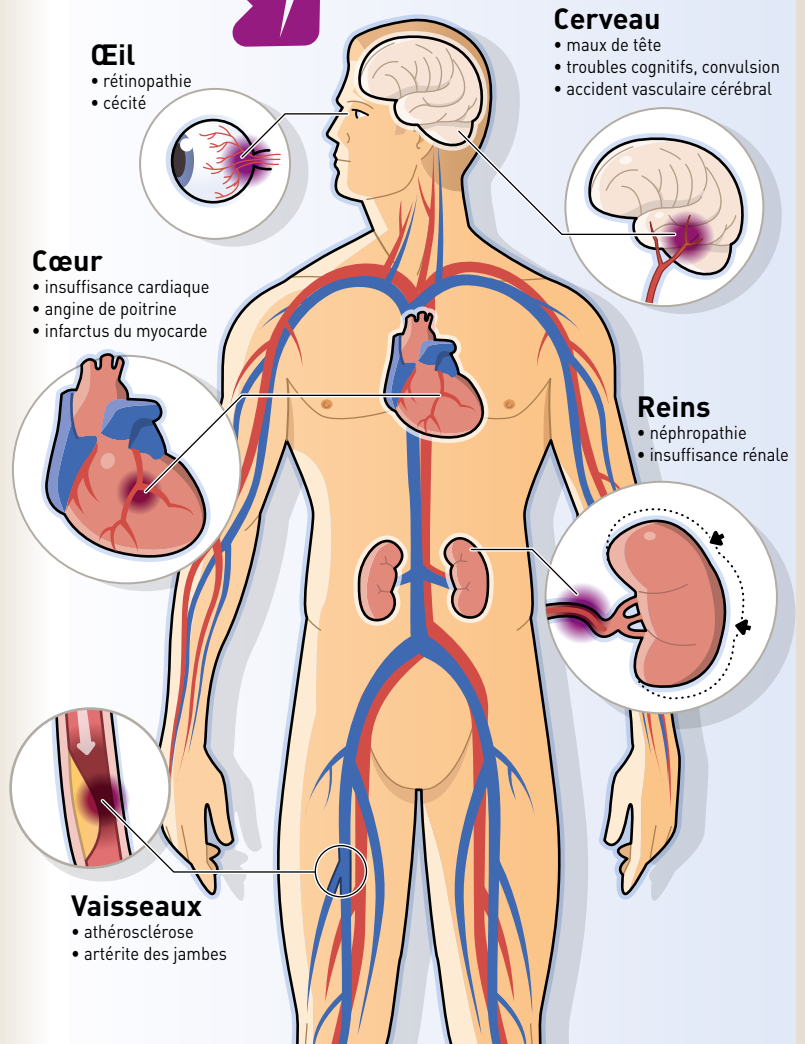
© Thinkstock

1 DES ARTÈRES QUI VIEILLISSENT PRÉMATURÉMENT

L'hypertension artérielle chronique a trois conséquences néfastes sur les artères




2 DES RISQUES CARDIOVASCULAIRES MULTIPLES



© Lorenzo Timon

Le contrôle de la pression artérielle

La régulation de la pression artérielle est le résultat d'interactions complexes :

- la fréquence cardiaque (nombre de battements par minute) et le débit cardiaque (volume de sang fourni par le cœur par unité de temps);
- la dilatation des vaisseaux sanguins, contrôlée notamment par le système nerveux sympathique , au niveau du

sinus carotidien ou au niveau du rein ;

- les hormones antidiurétiques (dont la vasopressine, produite dans le cerveau) qui favorisent la réabsorption d'eau par le rein. Le sang étant composé d'eau à plus de 60 %, ces hormones

augmentent le volume sanguin total ;

- le système rénine-angiotensine-aldostérone (hormones produites au niveau des reins) qui régule la quantité d'ions et d'eau, et contrôle la dilatation des artères.

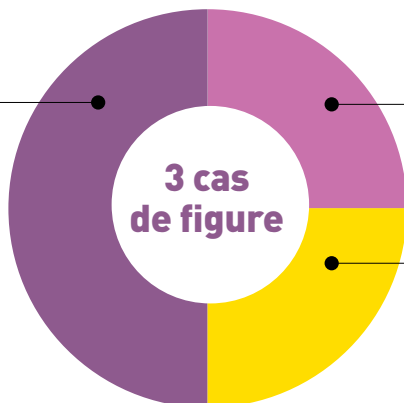
Q **Système nerveux sympathique** : partie du système nerveux, innervant le corps (au niveau des reins, des carotides, etc.), responsable du contrôle d'un grand nombre d'activités inconscientes de l'organisme, telles que le rythme cardiaque.



L'hypertension en chiffres

**50 %
environ**

personnes
non diagnosti-
quées



**3 cas
de figure**

25 % environ

personnes
diagnostiquées
et contrôlées

25 % environ

personnes
diagnostiquées mais
dont l'HTA n'est
pas contrôlée (HTA
résistante)

Le risque augmente avec l'âge :



40 % des plus de 65 ans
sont hypertendus,

et **90 %** des plus de 85 ans.

Le nombre
de personnes,
en France,
concernées
par l'HTA =
un tiers de
la population
adulte.

Une augmentation de



2 points

de la pression

artérielle systolique habituelle

(de 12/9 à 14/9, par exemple)

est associée à un doublement
du risque d'infarctus ou d'AVC.



**10 à 15
millions**



... Suite de la page 22

précise le D^r Guillaume Bobrie, du Centre d'excellence en hypertension artérielle de l'Hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP). *Dans la très grande majorité des cas, on ne retrouve pas de cause précise à l'HTA, on parle alors d'hypertension artérielle essentielle* », ajoute le D^r Bobrie. Cependant, il existe plusieurs facteurs de risque. Le principal, c'est l'âge : en vieillissant, les artères perdent en élasticité. Le diagnostic de l'hypertension artérielle s'effectue le plus souvent après 50 ans. D'autre part, la sédentarité, le surpoids, une alimentation trop riche en sel et l'alcool favorisent eux aussi l'hypertension.

UNE PRISE EN CHARGE MULTIFACETTE

La prise en charge de l'HTA explore plusieurs voies. « L'objectif d'un trai-

tement antihypertenseur est de ramener la tension en dessous de 14/9, précise le P^r Michel Azizi, du Centre d'excellence en hypertension artérielle, directeur du Centre d'investigation clinique de l'HEGP. *Le traitement de l'HTA doit tenir compte de l'âge du patient, de son niveau d'hypertension, d'éventuels autres facteurs de risque cardiovasculaire [diabète...], ainsi que des maladies concomitantes [asthme...] et de leur traitement. On ne soigne pas de la même façon une femme de 75 ans en bonne santé et un homme de 60 ans diabétique et fumeur!* » Les premières mesures thérapeutiques entreprises pour les formes les moins sévères sont d'ordre hygiéno-diététique : avoir une activité physique régulière, perdre du poids, diminuer sa consommation de sel et d'alcool. Si ces mesures ne sont pas suffisantes pour contrôler l'hypertension artérielle, un

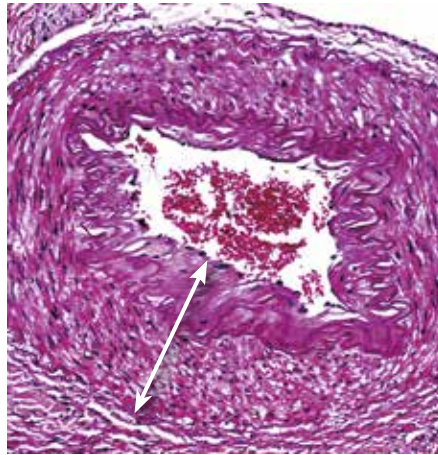
traitement médicamenteux complémentaire doit être envisagé. Il existe un arsenal assez complet de médicaments dits antihypertenseurs permettant de contrôler la pression artérielle (voir encadré en p. 23). On les range en six classes. Pour commencer, « les diurétiques favorisent l'élimination de sel et d'eau, explique le P^r Azizi. Les bêtabloquants ralentissent le rythme cardiaque, les inhibiteurs calciques entraînent une vasodilatation ☑ et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ☑ interfèrent avec un système hormonal. » Cette dernière classe thérapeutique comprend les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes de l'angiotensine II. « Enfin, deux autres classes interfèrent avec le système nerveux sympathique ☑ : les antagonistes des alpha-récepteurs et les antihypertenseurs centraux. »



L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉSISTANTE

En général, on commence le traitement avec une molécule, en fonction du profil du patient, puis, si cela ne suffit pas, on lui associe une deuxième voire une troisième molécule... « *Mais dans 10 à 30 % des cas, on est en échec thérapeutique, c'est-à-dire que la pression artérielle reste supérieure à 14/9. On parle alors d'hypertension artérielle résistante, précise le Pr Azizi. C'est une préoccupation majeure pour le corps médical. Bien souvent, l'origine se situe dans un problème d'observance, c'est-à-dire de respect des prescriptions médicales par le patient [posologie, rythme et durée du traitement]. Mais il faut aussi s'assurer du respect des règles diététiques et rechercher d'éventuelles interactions avec des médicaments prescrits pour des maladies associées.* »

Il existe aussi des formes dites secondaires de l'HTA, causées par une autre maladie (voir l'exemple de l'apnée du sommeil, encadré en p 25). Ces hypertensions



➔ Coupe transversale d'un vaisseau sanguin du rein présentant une hypertrophie de ses parois (voir double flèche) due à une hypertension artérielle. Microscopie optique.

artérielles secondaires nécessitent un bilan approfondi (voir paragraphe « Pas de symptômes, ni de cause majeure »).

LES AUTRES FORMES D'HTA RÉSISTANTES

Les autres formes d'hypertension artérielle résistante constituent un champ d'investigation important pour la recherche. Ainsi, l'étude des formes familiales rares d'hypertension a permis récemment de découvrir de nouveaux mécanismes qui peuvent être à l'origine d'une hypertension résistante dans la population générale. En 2012, l'équipe de recherche Inserm dirigée par le Pr Xavier Jeunemaître a ainsi découvert la mutation génétique responsable de

Q Vasodilatation : augmentation du diamètre interne des vaisseaux sanguins, d'où une diminution de la pression artérielle.

Système rénine-angiotensine : cascade de réactions dont le siège principal est le rein et dont l'objectif est de maintenir la pression artérielle voire de l'augmenter.

HTA résistante : le rôle de l'apnée du sommeil



©Thinkstock

➔ Homme atteint d'apnée du sommeil et dormant avec un appareil dit à « pression d'air positive continue », qui aide à maintenir ouverte la voie d'air supérieure.

Dans près de 50 % des cas d'hypertension résistante aux traitements, on constate chez le patient un syndrome d'apnées du sommeil. « *Il s'agit d'interruptions transitoires et répétées de l'oxygénation pendant le sommeil. Cela peut se reproduire plus de 20 fois par heure. Comme le cerveau est en manque d'oxygène, il active le système nerveux sympathique afin d'accélérer le rythme cardiaque et*

d'augmenter la pression artérielle. Par la suite, l'hypertension devient chronique, résume le Pr Jean-Jacques Mourad de l'hôpital Avicenne (Bobigny). Normalement, la nuit, le système cardiovasculaire est au repos. Or ce n'est pas le cas chez les personnes sujettes aux apnées du sommeil. Du coup, leurs artères vieillissent beaucoup trop vite. » La prise en charge de l'apnée du sommeil est donc essentielle.

Q Système nerveux sympathique : partie du système nerveux, innervant le corps (au niveau des reins, des carotides, etc.), responsable du contrôle d'un grand nombre d'activités inconscientes de l'organisme, telles que le rythme cardiaque.



Dénervation sympathique : la chirurgie revient au premier plan

« **A**vant l'avènement des traitements médicamenteux à partir de la fin des années 1960, une intervention chirurgicale complexe au niveau des artères rénales était l'unique solution pour la prise en charge de l'HTA sévère, rappelle le Pr Michel Azizi, du Centre d'excellence en hypertension artérielle, directeur du Centre d'investigation clinique de l'Hôpital européen Georges-Pompidou (Paris). Aujourd'hui, parce que les médicaments ne sont pas toujours efficaces, des techniques chirurgicales, parfois endovasculaires **Q**, sont de nouveau envisagées. » Concrètement, la dénervation sympathique consiste en une ablation sélective des nerfs présents tout autour des artères qui irriguent les reins, car on sait qu'ils sont impliqués dans l'hypertension. Cette destruction partielle est effectuée par courant électrique de faible intensité ou ultrasons. Pour ce faire, un cathéter est introduit par voie endovasculaire jusqu'aux artères rénales. L'intervention est donc moins invasive que la chirurgie. « Pour l'instant, c'est une approche complémentaire aux médicaments, pour laquelle des recherches sont encore nécessaires afin de préciser le protocole de traitement idéal », précise le spécialiste parisien.

Q Endovasculaire : en passant par l'intérieur du vaisseau.



© PHANE

... Suite de la page 25

l'hypertension hyperkaliémique familiale (syndrome de Gordon). Elle affecte le gène KLHL3. Or les chercheurs ont montré que ce gène est impliqué dans les échanges d'ions **Q** au niveau du rein. Ces travaux ont permis d'envisager une nouvelle cible thérapeutique pour lutter contre l'HTA.

D'autres travaux ont eux aussi permis de creuser une nouvelle piste thérapeutique. C'est le cas de ceux de l'équipe de Catherine Llorens-Cortès et Bernard Roques, de l'Inserm/CNRS/Collège de France, pour lesquels des essais cliniques sont en cours. Ils évaluent l'intérêt d'une toute nouvelle classe de médicaments : des inhibiteurs d'aminopeptidase A, qui permettent d'inhiber le système rénine-angiotensine (voir encadré « Le contrôle de la pression artérielle ») et exercent un contrôle à distance sur l'activité des vaisseaux sanguins mais également celle des reins et du cœur.



© Inserm/Prat, Laurence

Pr Azizi, directeur du Centre d'investigation clinique de l'HEGP (Paris).

« **L'implantation d'électrodes au niveau du sinus carotidien est une approche complémentaire aux médicaments qui est en cours d'évaluation.** »

UN TRAITEMENT CHIRURGICAL POSSIBLE

Pour traiter les formes d'HTA résistantes, plusieurs études évaluent l'intérêt de la dénervation du système nerveux sympathique rénal (voir encadré ci-contre). Une autre piste chirurgicale est celle de « *l'implantation d'électrodes au niveau du sinus carotidien – une structure nerveuse située au niveau du cou qui contrôle la dilatation des vaisseaux sanguins* », explique

le Pr Azizi. *L'électrode est connectée à un stimulateur électrique implanté sous la peau au niveau du thorax. Dès qu'il délivre des impulsions, on constate une diminution de la tension artérielle. Il s'agit là aussi d'une approche complémentaire aux médicaments qui est en cours d'évaluation.* » De nombreuses voies sont donc explorées. Il restera ensuite à préciser la place de chacune, leur éventuelle utilisation combinée, et à identifier les patients qui peuvent espérer en tirer le plus de bénéfices... Un travail de longue haleine pour les chercheurs cliniciens, nécessitant la participation active des patients. Mais aussi beaucoup d'espoir pour les millions de personnes hypertendues et pour leurs proches. **I**

Q Ions : atome ou molécule électriquement non neutre, ici impliqués dans le fonctionnement du rein, comme le sodium (Na⁺) ou le potassium (K⁺). Les reins excrètent notamment dans l'urine les ions en excès.



Manger salé favorise l'hypertension.

VRAI _Le sel favorise la rétention d'eau dans l'organisme, notamment dans le sang (composé d'eau à plus de 60 %). Le volume sanguin est alors plus important, d'où une augmentation de la pression. En France, une étude récente révèle que 95 % des hommes et 82 % des femmes mangent trop salé ! Cet excès de sel, à la longue, peut avoir de sérieuses conséquences cardiovasculaires. Le sel consommé réside essentiellement dans les aliments eux-mêmes, seulement 20 % provient de la salière. Pour limiter votre apport en sel, mieux vaut ne pas trop manger de plats industriels, surveiller votre consommation de pain, de charcuteries et de fromages, et ne pas resaler systématiquement vos plats !

La pression artérielle ne doit jamais dépasser 14/9.

FAUX _La pression artérielle peut ponctuellement dépasser 14/9. La pression artérielle n'est pas une valeur fixe, au contraire, elle varie en fonction de beaucoup de facteurs : le froid, l'activité physique, la consommation importante d'eau ou de sel, les émotions... font augmenter la pression artérielle. À l'inverse, après un repas, lorsqu'il fait chaud, la pression artérielle diminue. Ces variations sont normales, de l'ordre de 10 à 20 % par rapport à la tension artérielle mesurée au repos. C'est pourquoi la mesure de la tension ne doit pas être appréciée sur une seule valeur, mais bien sûr une moyenne établie sur plusieurs prises, toujours au repos, et sur plusieurs jours ou par l'automesure tensionnelle (c'est alors la valeur moyenne qui ne doit pas dépasser 14/9).

Modifier ses habitudes de vie a un effet sur la tension artérielle.

VRAI _L'hypertension artérielle peut avoir de nombreuses origines. Lorsqu'elle est diagnostiquée précocement et reste peu importante, il est souvent possible de la rééquilibrer par des mesures hygiéno-diététiques, sans qu'un traitement médicamenteux soit nécessaire. Des études scientifiques ont démontré qu'une perte de poids, la réduction

du sel dans l'alimentation, la limitation de la consommation d'alcool permettent notamment de faire baisser la tension.

Si la tension est normalisée, on peut arrêter son traitement.

FAUX _Les médicaments qui permettent de normaliser la tension artérielle ne suppriment pas l'origine même de l'hypertension, en d'autres mots ils ne « guérissent » pas la cause de l'élévation anormale de la tension. Un traitement ne doit donc jamais être arrêté sans avis médical, même si vous ne ressentez aucun bénéfice à sa prise. Et ce d'autant plus que l'arrêt de certains médicaments peut provoquer un effet rebond : la tension va être encore plus élevée qu'elle ne l'était avant le traitement. C'est le cas avec les antihypertenseurs centraux (classe de médicament antihypertenseur) lorsqu'ils sont prescrits à forte dose.



J'ai de l'hypertension à cause du stress.

FAUX _Il ne faut pas confondre tension nerveuse et hypertension artérielle. Les émotions, parmi lesquelles le stress, peuvent amener à une élévation momentanée de la tension, mais elles ne peuvent être à elles seules à l'origine d'une hypertension artérielle chronique. D'ailleurs, les études scientifiques ont démontré que la relaxation n'a aucun effet sur l'hypertension artérielle.

Traiter l'hypertension après 75 ans est encore utile.

VRAI _Il y a toujours un bénéfice à se traiter lorsqu'on a plus de 75 ans, cela permet notamment de diminuer le risque immédiat d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance cardiaque. Mais le traitement doit être réévalué avec l'âge, car il faut prendre garde à ne pas tomber, en particulier lors du passage en position debout (chute de tension). Ainsi, les objectifs sont différents après 80 ans : seule la pression systolique est à prendre en compte (elle ne doit pas être supérieure à 15) car cette pression est celle qui est le plus associée à un risque cardiovasculaire (voir encadré « chiffres » en page 24).



FICHE PRATIQUE

COMPRENDRE

• **Dossier pratique sur l'hypertension artérielle**, sur le site de l'Assurance maladie, qui propose notamment un chapitre « Vivre avec sa maladie ».

www.ameli-sante.fr/hypertension-arterielle.html

• **Dossier d'information scientifique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)** sur l'hypertension artérielle, ses mécanismes, ses causes et les pistes de recherche notamment pour comprendre le phénomène de résistance aux médicaments.

www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/hypertension-arterielle

S'INFORMER

• **Le CFLHTA (Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle)**

mène de nombreuses actions de formation et d'information, en s'appuyant sur les travaux de la Société française d'hypertension artérielle.

Il édite de nombreux livrets d'information thématiques, à télécharger sur le site ou à commander par voie postale.

www.comitehta.org

Comité HTA, 5, rue des Colonnes-du-Trône, 75012 Paris
info@comitehta.org



À LIRE



• **« L'hypertension artérielle : ce qu'il faut savoir pour la surveiller et la traiter »** par les D^{rs} Nicolas Postel-Vinay et Guillaume Bobrie, aux éd. Odile Jacob (252 pages, 2012). Cet ouvrage répond aux questions auxquelles sont confrontés les personnes hypertendues et leur entourage, dans un langage clair et accessible. Il évoque le diagnostic, les examens médicaux et les traitements, même les plus spécialisés.

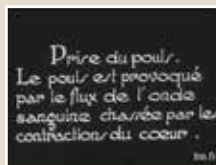


©PHANIE

SURVEILLER SA TENSION

• **Ce site met à la disposition des internautes des explications, des vidéos (voir ci-contre une vidéo sur l'histoire de l'hypertension) et des outils** qui permettent de pratiquer l'automesure de la pression artérielle en lien avec son médecin. « *En mesurant vous-même votre santé, vous pouvez mieux vous soigner ou mieux prévenir certaines maladies. Mais à condition que les conditions et les techniques de mesure soient correctes* », peut-on lire en préambule.

www.automesure.com/Pages/tension.htm



Prise du pouls.
Le pouls est provoqué
par le flux de l'onde
sanguine chassée par les
contractions du cœur.



La donation temporaire d'usufruit : réduire son impôt, combattre la maladie

➔ En réalisant une donation temporaire d'usufruit au profit de la Fondation, vous pouvez alléger considérablement votre fiscalité tout en donnant un grand coup de pouce au progrès médical.

« Comment protéger et faire fructifier votre patrimoine en 2015 ? » Tel était le thème de la première édition des Rencontres patrimoniales, organisée le 16 octobre par le magazine *Le Particulier* (Groupe Le Figaro), à laquelle a souhaité participer la Fondation pour la Recherche Médicale. Sachant que la fiscalité est une porte d'entrée de la philanthropie, et désireuse de faire connaître son action ainsi que les mécanismes aptes à la soutenir, la Fondation y a tenu un stand et animé un atelier intitulé « Réduire son impôt en soutenant la recherche médicale ». Parmi les dispositifs de défiscalisation prévus par la loi, il en est un notamment qui, malgré sa souplesse et son extrême efficacité, reste peu connu : la donation temporaire d'usufruit (DTU). Un outil largement présenté lors de l'atelier.

SIMPLE, SÛR, UTILE

La DTU est une donation portant sur l'usufruit d'un bien mobilier ou immobilier : un portefeuille de titres, un contrat de capitalisation, un immeuble de rapport... effectuée au profit d'une fondation reconnue d'utilité publique, telle

la Fondation pour la Recherche Médicale, pendant une durée minimum de trois ans. À l'issue de la période, le donateur récupère sans frais la pleine propriété de son bien ou, s'il préfère, renouvelle le dispositif. La DTU offre un avantage fiscal double : pendant sa durée, le bien sort de l'assiette taxable du donateur au titre de l'ISF, ce qui entraîne la réduction sensible de l'ISF voire sa suppression. Parallèlement, le donateur n'est assujéti à aucune imposition au titre de l'impôt sur le revenu, ni aux prélèvements sociaux sur les revenus générés par le bien en question, ces derniers étant perçus par la Fondation. Celle-ci les utilise pour faire progresser la recherche dans le domaine choisi par le donateur. La DTU faisant l'objet d'un acte notarié, elle procure toutes les garanties de sécurité juridique au donateur. Elle peut être réalisée par son notaire, éventuellement avec l'aide d'un notaire travaillant avec la FRM. Accompagné par les experts de la Fondation, le donateur choisit ainsi d'utiliser une partie de son impôt pour faire significativement avancer la recherche médicale. |

« La DTU intéresse de plus en plus de donateurs de la FRM.

Plutôt que d'être lourdement fiscalisés sur un bien dont les revenus ne leur sont pas utiles, ils préfèrent soutenir la recherche. Ils apprécient de conserver ce patrimoine pour pouvoir le transmettre plus tard à leurs enfants. »

Stéphanie Clément-Grandcourt, responsable Philanthropie et Fiducie à la Fondation pour la Recherche Médicale.

➔ La Fondation tient à votre disposition une brochure sur la donation temporaire d'usufruit. Demandez-la au service Philanthropie et Fiducie (voir contact en bas de page).



Succès pour La Parisienne

• 116 683 euros de dons ont été recueillis dans le cadre de la course La Parisienne en faveur de la lutte contre le cancer du sein. Grâce à votre forte mobilisation, quatre recherches seront financées et des progrès réalisés contre cette maladie et les souffrances qu'elle engendre. Un grand merci à tous !

➔ Pour en savoir plus :

Stéphanie Clément-Grandcourt, responsable Philanthropie et Fiducie.
Tél. : 01 44 39 75 96 – Email : stephanie.clement-grandcourt@frm.org
Céline Ponchel-Pouvreau, responsable Libéralités et Fiducie.
Tél. : 01 44 39 75 67 – Email : celine.ponchel@frm.org

Comités régionaux : des prix pour des chercheurs de valeur



➔ À Strasbourg, Jacques Bouriez (FRM) en présence du Prix Nobel Jules Hoffmann.



➔ À Bordeaux, une partie des 21 lauréats.



➔ À Montpellier, la remise des prix dans les locaux du *Midi Libre*.



➔ À Lyon, la remise de chèque à un des 25 chercheurs.

➔ En 2014, quatre comités régionaux ont mis à l'honneur des chercheurs financés par la Fondation en 2013. Dans la convivialité, ces derniers ont pu échanger avec les donateurs et mieux faire connaître leur démarche.

Valoriser les chercheurs, faciliter leur rencontre avec les donateurs, permettre à des acteurs locaux d'importance d'exprimer leur soutien à la Fondation... Dans les quatre belles cérémonies de remise des prix organisées en 2014 par les Comités régionaux et suivies d'un cocktail chaleureux, ces objectifs ont été largement atteints. Devant 100 à 250 participants, des équipes aguerries comme de jeunes chercheurs

talentueux ont en effet été mis en avant. Ainsi, le 3 juin, c'est dans les locaux du *Midi Libre* que 24 chercheurs de Languedoc-Roussillon, financés par la FRM à hauteur de 3,75 millions d'euros, ont été félicités pour leurs travaux. Le lendemain, au Grand-Théâtre de Bordeaux, c'était le cas de 21 de leurs homologues lors d'un bel événement organisé par le Comité régional d'Aquitaine. La FRM leur avait attribué 2,2 millions d'euros. À l'hôtel

de ville de Lyon, 25 projets émanant de chercheurs de l'agglomération et soutenus à hauteur de 2,75 millions d'euros ont été quant à eux mis à l'honneur le 18 septembre lors d'une brillante manifestation. Enfin, à l'hôtel de la région Alsace, l'intérêt des travaux de 13 chercheurs, auxquels la FRM a attribué 1,38 million d'euros, a été souligné en présence de Jules Hoffmann, Prix Nobel 2011 de physiologie et médecine. |

Les Anysetiens ont bon cœur

À Nantes, l'Ordre des Anysetiens a offert le 15 octobre la somme de 2500 euros à la Fondation. Le don de cette association, qui récolte fréquemment des fonds pour soutenir une cause caritative, permettra de stimuler la recherche contre les maladies du cœur. Le chèque des Anysetiens a été officiellement remis à la présidente du Comité Pays de la Loire de la FRM à l'Institut du thorax, en présence de son directeur, le Pr Hervé Le Marec. Il financera une étude sur les morts subites dans des cas de troubles du rythme cardiaque.

Des voix pour la Fondation

La chorale Melgo'Rêve et la MJC de Mauguio-Carnon (Hérault) ont organisé, le 17 octobre, un concert en soutien à la Fondation auquel ont participé environ 150 personnes. Cet événement musical a permis de mieux faire connaître localement les missions de la FRM et de récolter quelque 500 euros.



Fondations abritées : la générosité sur mesure

➔ Vous souhaitez devenir acteur de votre philanthropie et personnaliser votre combat contre la maladie ? Créez votre propre fondation au sein de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) en bénéficiant de son expertise.

Soucieuse de soutenir l'élan de donateurs désirant s'impliquer activement dans la recherche, la FRM abrite en son sein d'autres fondations et les fait profiter de son savoir-faire. De fait, avec elle, monter sa propre fondation se révèle simple et rapide – l'engagement minimum requis est de 50 000 euros par an pendant 3 ans. La gérer est tout aussi facile puisque la FRM prend en charge tous les aspects administratifs et juridiques. Les fondateurs peuvent donc se concentrer totalement sur leur projet, lequel sera construit selon leurs souhaits.

Dédiée à la lutte contre toutes les maladies, la FRM offre de soutenir un ou plusieurs domaines de recherche : affections cardiovasculaires, cancers, maladies rares, pathologies mentales... Et propose chaque année de soutenir des projets, porteurs de progrès thérapeutiques, sélectionnés par ses

Comités scientifiques. L'accompagnement de la FRM est personnalisé et constant. Par exemple, la FRM abrite depuis 2012 la fondation Krysz Mestas dédiée à la recherche sur la moelle épinière. À l'origine, la volonté forte d'une neuropsychiatre retraitée souhaitant poursuivre son engagement professionnel et personnel et faire progresser la recherche sur la moelle épinière. Aujourd'hui, la mécène suit pas à pas l'avancée des équipes qu'elle a, selon son désir, rencontrées grâce à la FRM. « C'est un investissement concret, très

épanouissant car je suis pleinement associée à leurs recherches », se réjouit-elle. Enfin, à la FRM, les fondateurs peuvent compter sur une équipe experte et à l'écoute pour les conseiller au plan juridique ou fiscal¹ pour optimiser leur engagement. Alliant rigueur et souplesse, la FRM offre ainsi aux donateurs la possibilité de s'engager, en toute confiance, dans un projet qui leur tient à cœur.

1. Il est à noter que les fondations abritées bénéficient de surcroît des mêmes avantages fiscaux que la FRM.

➔ Pour en savoir plus :



©Le bar Floreal

- Stéphanie Clément-Grandcourt, responsable Philanthropie et Fiducie. Tél. : 01 44 39 75 96 – Email : stephanie.clement-grandcourt@frm.org
- Céline Ponchel-Pouvreau, responsable Libéralités et Fiducie. Tél. : 01 44 39 75 67 – Email : celine.ponchel@frm.org

Demandez la brochure *Fondations abritées*, grâce au bulletin ci-dessous.

BULLETIN DE SOUTIEN



M1501FDZ02R



Oui, je souhaite recevoir, sans aucun engagement et sous pli confidentiel, la brochure *Fondations abritées*.

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 10 €, que je joins par chèque libellé à l'ordre de : **Fondation pour la Recherche Médicale.**

Nom : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Réductions fiscales : 66 % de votre don est déductible de vos impôts à concurrence de 20 % de votre revenu imposable. Vous recevrez un reçu fiscal. Si vous êtes redevable de l'ISF (Impôt de solidarité sur la fortune), vous pouvez déduire 75 % de vos dons de votre ISF, dans la limite de 50 000 €.



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**

Conformément à la loi du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux informations vous concernant.

Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions par courrier d'autres sociétés (ou organismes). **Si vous ne le souhaitez pas, vous pouvez cocher la case ci-contre**



LÉGUEZ LE PROGRÈS MÉDICAL

Depuis 68 ans, la **Fondation pour la Recherche Médicale** finance la recherche médicale dans tous les domaines : cancers, maladie d'Alzheimer, de Parkinson, maladies cardiovasculaires, les leucémies...

Cette approche pluridisciplinaire profite à la lutte contre toutes les maladies, pour la santé de tous. La Fondation agit exclusivement grâce à la générosité des donateurs qui lui apportent l'indispensable soutien sans lequel elle ne pourrait assurer sa mission.

Grâce à la recherche médicale, beaucoup de pathologies ont été combattues et beaucoup de souffrances apaisées ou évitées. Mais nombreux restent les défis à relever, les vaccins à découvrir, les traitements à inventer !

La recherche a toujours besoin d'être soutenue.

La Fondation est extrêmement reconnaissante envers tous ceux qui lui expriment leur confiance. Elle peut, avec eux, concourir à faire croître une recherche forte et innovante.

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



Vous souhaitez soutenir la Fondation pour la Recherche Médicale, sur le long terme, plusieurs possibilités concrètes s'offrent à vous : le legs, la donation et l'assurance-vie. Contactez Céline Ponchel-Pouvreau. Téléphone : 01 44 39 75 67 • email : celine.ponchel@frm.org

Fondation pour la Recherche Médicale, 54 rue de Varenne 75 007 Paris - www.frm.org

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

- je souhaite recevoir sous pli confidentiel la brochure sur les legs, donations et assurances-vie
 je souhaite être contacté(e) par téléphone de préférence entreh eth

Ces demandes ne m'engagent en aucune façon.

Nom : Prénom :
 Adresse : Code postal :
 Ville : Téléphone :