



FRM.ORG

RECHERCHE & SANTÉ

#157

1^{er} trimestre 2019



Partenariat avec France Inter
Retrouvez ce dossier dans « La tête au carré » de Mathieu Vidard.
LUNDI 11 FÉVRIER, À 14H.

Radio France / Christophe Abramowitz



DOSSIER

Antibiotiques : Une ressource à protéger



DEVIENT



Découvrez
« La réussite est humaine »,
la nouvelle
campagne de
sensibilisation
de la FRM.
p. 31



Notre logo change, pas notre mission !



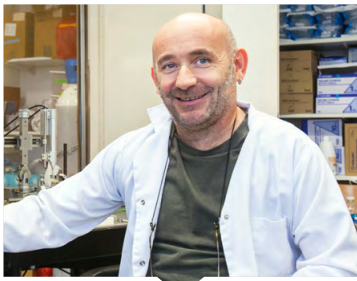
EN DIRECT D'UN LABO



04
VIRUS DE LA GRIPPE
Génétique et infection :
quelle relation ?



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



06
ADDICTIONS
Les dessous de la dépendance

**TECHNOLOGIES
INNOVANTES**



08
**INTELLIGENCE
ARTIFICIELLE**
Un nouvel espoir
contre le cancer



**LES ÉCHOS
DE LA RECHERCHE**

10
MALADIE DE PARKINSON
L'origine de la douleur
chronique identifiée

12
NEUROSCIENCES
Choix alimentaires :
une question d'anatomie
du cerveau ?



14
CANCERS
Lutter contre la résistance
aux chimiothérapies

16
FERTILITÉ
Décrypter la stérilité féminine



QUESTIONS DE SANTÉ

18
**ACCIDENT VASCULAIRE
CÉRÉBRAL**
« J'ai été victime d'un AVC
bien traité. Ai-je un risque
de récurrence ? »



19
MÉTABOLISME
« L'IMC est-il vraiment
un bon indicateur des
problèmes liés au poids ? »



DOSSIER

20
**ANTIBIOTIQUES :
UNE RESSOURCE
À PROTÉGER**

Au cours du XX^e siècle,
les antibiotiques ont permis
de réduire considérablement
la mortalité due aux maladies
infectieuses. Revers de
la médaille, nous sommes
désormais confrontés
à un problème global de
résistance des bactéries
à ces médicaments.



**S'ENGAGER
AVEC LA FRM**

29
LEGS
Soutenir la recherche
médicale grâce au contrat
d'assurance-vie

30
**PRÉLÈVEMENT
À LA SOURCE**
Quels changements
sur la fiscalité des dons ?

31
**« LA RÉUSSITE
EST HUMAINE »**
Zoom sur la nouvelle
campagne de sensibilisation
de la FRM



Pour tout renseignement
ou pour recevoir
Recherche & Santé,
adressez-vous à :
FRM
54, rue de Varenne
75335 Paris Cedex 07
**Service des relations
donateurs :**
0144 39 75 76
Contribution de soutien
pour 4 numéros : 12 €
(chèque à l'ordre de
la Fondation pour
la Recherche Médicale)

Directeur de la publication :

Denis Le Squer

Comité de rédaction :

Julie Beiger

Marie-Charlotte Brun

Michèle Falque

Valérie Lemarchandel

Marion Méry

Valérie Riedinger

Delphine Torchard-Pagniez

Ont participé à la rédaction :

Camille Aulas

Stéphane Boumendil

Catherine Brun

Sophie Coisne

Émilie Gillet

Isabelle Guardiola

Bruno Scala

Sophie Timsit

Ont participé au dossier :

Xavier Nassif (parrain)

Frédéric Ariey

Laurent Dortet

Jean-Marc Ghigo

Patrice Nordmann

Nicolas Veziris

Conception et réalisation :

CITIZENPRESS

48, rue Vivienne, 75002 Paris.

www.citizen-press.fr

Responsable d'édition :

Camille Aulas

Direction artistique :

David Corvaisier

Secrétariat de rédaction :

Alexandra Roy

Couverture : Phanie

Chef de fabrication : Sylvie Esquer

Impression : Maury

Périodicité : trimestrielle

Date et dépôt légal à parution :

Janvier 2019 • ISSN 0241-0338

Dépôt légal N° 8117



Retrouvez la Fondation pour
la Recherche Médicale en ligne :

FRM.ORG



Un élan porteur d'espoir

Je souhaiterais, en tout premier lieu, m'adresser à chacun d'entre vous, pour vous souhaiter une excellente année 2019 et une bonne santé. À la FRM, nous sommes particulièrement bien placés pour mesurer à quel point ces vœux ne sont pas de pure forme. Ce bien si précieux, vous contribuez à le faire prospérer en soutenant, à nos côtés, la recherche contre toutes les maladies. Il est le fruit d'une large mobilisation : la vôtre, bien sûr, mais aussi celle des équipes de chercheurs qui surmontent les doutes et les obstacles pour inventer la médecine de demain.

La force de ce collectif est précisément au cœur de notre nouvelle signature : « la réussite est humaine », dévoilée en novembre dernier et relayée, avec l'appui de la marraine et des parrains de la FRM, par tous les grands médias. Au cœur de cet appel, un message résolument positif et humain : la réussite en recherche médicale est une affaire collective, une cause commune qui nous concerne tous. L'élan suscité par cette opération nous portera tout au long de 2019, sans jamais perdre de vue les défis à relever.

La résistance des bactéries aux antibiotiques, devenue un fléau mondial, en fait partie. Dans le dossier de ce numéro, vous découvrirez les progrès réalisés en matière de diagnostic, de prévention et de recherche dans ce domaine de première importance. À l'instar des autres champs de la recherche médicale, la persévérance de la communauté scientifique est une condition nécessaire... mais pas suffisante ! La FRM continuera donc en 2019 d'apporter sa pierre à l'édifice. Je sais pouvoir compter sur votre soutien dans cette formidable aventure. Car plus que jamais, la réussite est humaine. Belle année à tous !



© Valérie Couteron

DENIS DUVERNE
Président du Conseil de surveillance



© Reportage photo : Nicolas Six


VOS DONS EN ACTIONS
388 800 €
 Financement attribué à l'équipe du Pr Quintana-Murci - Équipe FRM 2018 - pour ses travaux sur le virus de la grippe.

↑ Le Pr Quintana-Murci dirige l'unité génétique évolutive humaine à l'Institut Pasteur (CNRS/Institut Pasteur). Son équipe, d'une quinzaine de personnes, cherche à comprendre l'influence de la sélection naturelle, de l'histoire démographique et du mode de vie sur la diversité génétique des populations.

VIRUS DE LA GRIPPE

Génétique et infection : quelle relation ?

Nous sommes inégaux devant les infections. Face au même virus, certains d'entre nous sont plus résistants que d'autres. **Y a-t-il des gènes qui expliquent ces différences ?**

C'est la question à laquelle tente de répondre, avec son équipe, le Pr Quintana-Murci, à l'Institut Pasteur.

L'unité dirigée par le Pr Quintana-Murci se penche sur la diversité du génome humain et son rôle dans la réponse aux agents infectieux. « Chacun de nous a un patrimoine génétique unique, issu d'ancêtres qui ont survécu aux épidémies passées, souligne le chercheur. C'est cette richesse qui nous intéresse. Au laboratoire, nous faisons ce que j'aime nommer de l'"archéogénétique" : nous disséquons notre génome actuel pour découvrir quels gènes semblent avoir été affectés par la sélection naturelle par le passé. Ce sont ceux qui ont probablement permis à nos ancêtres de survivre. Ils devraient donc jouer un rôle dans nos réactions actuelles face à l'infection. »

Le projet soutenu par la FRM concerne l'infection par le virus de la grippe, dont l'impact en santé publique est important. L'idée est née d'une observation inattendue de l'équipe de Lluís Quintana-Murci : la multiplication du virus de la grippe semble être plus importante dans des



1 Mary O'Neill prépare une expérience de **cytométrie en flux** pour quantifier des cellules.



2 Helene Quach isole les globules blancs à partir des échantillons sanguins d'individus.



↑ **Le projet de l'équipe repose sur une approche pluridisciplinaire**, intégrant génétique humaine, génétique des populations, génomique, biologie évolutive et immunologie. Le Pr Quintana-Murci, entouré de Mary O'Neill, post-doctorante, Hélène Quach, cheffe de projet, et Maxime Rotival, chercheur en bioinformatique et génétique statistique, discute des résultats obtenus.



3 Maxime Rotival retrace l'évolution des gènes étudiés.

globules blancs d'individus d'origine européenne que dans ceux d'individus d'origine africaine. Or, l'équipe a montré l'existence de différences au sein des gènes de l'immunité entre ces populations.

Diversité génétique, la base de nouveaux antiviraux

Ce modèle semblait donc particulièrement pertinent pour étudier le rôle du patrimoine génétique dans les différences de réaction individuelle face à l'infection grippale. Pour ce faire, l'équipe a commencé par établir une collection de prélèvements sanguins de 100 individus d'origine africaine et de 100 individus d'origine européenne. Pour chaque échantillon, les monocytes (des globules blancs au rôle central dans la réponse immunitaire antivirale) ont été extraits et mis en culture, puis infectés ou non avec le virus de la grippe. Le Pr Quintana-Murci explique : « *Maintenant, grâce à la FRM, nous allons mesu-*

CYTOMÉTRIE EN FLUX :

technique destinée à étudier les caractéristiques de cellules qui passent une par une dans un faisceau laser.

rer la réponse des monocytes à l'infection virale par une technique de pointe : le séquençage sur cellule unique. Il s'agit d'abord d'isoler les cellules les unes des autres, puis de répertorier, cellule par cellule, tous les gènes exprimés, avec ou sans infection virale. » Grâce à cette technique très sensible, les scientifiques espèrent repérer les gènes activés différemment chez les individus d'origine différente et qui interviennent dans la prolifération du virus. Il restera ensuite à identifier leur fonction. Les voies biologiques associées à la résistance à l'infection pourraient mener l'équipe vers de nouvelles cibles potentielles pour lutter contre le virus. ■



Pour en savoir plus :

Découvrez la vidéo motion design sur la grippe sur :

www.frm.org/rs



ADDICTIONS

Les dessous de la dépendance

Vous vous apprêtez à allumer une cigarette alors que vous savez pertinemment que c'est mauvais pour vous ? Vous en êtes à votre dixième verre alors que vous vous étiez juré de rester sobre ? C'est plus fort que vous parce que votre cerveau vous y pousse.

Philippe Faure, spécialiste des addictions, nous explique pourquoi il est si difficile de lutter.



MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE

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

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

© Nathalie Guyon

Marina Carrère d'Encausse : Que se passe-t-il dans le cerveau lorsque l'on devient accro ?

Philippe Faure : Toutes les substances addictives, comme le tabac, ont pour effet d'augmenter la production de dopamine. Quand cette molécule est libérée dans le cerveau,

elle active le circuit de la récompense qui procure des sensations de plaisir et de bien-être. En temps normal, ce circuit favorise les comportements liés à nos besoins fondamentaux en nous incitant à répéter les expériences plaisantes apprises au cours de la vie (prise d'un bon repas, relation sexuelle, etc.). Les drogues détournent ce circuit en l'activant pour des comportements en réalité néfastes. La répétition de ces activations conduit aussi à la mise en place de comportements compulsifs. En parallèle, les phénomènes de manque s'installent.

M. C. d'E. : Est-ce possible de faire machine arrière ?

P. F. : Normalement, notre cerveau dispose d'armes pour dire « non, ce n'est pas bon pour moi », donc pour bloquer les comportements dont les conséquences sont négatives. Mais à cause de la libération de dopamine, ces systèmes de blocage sont eux-mêmes inhibés. Conséquence : on sait pertinemment que fumer n'est pas bien, mais au moment où l'envie d'une cigarette se fait sentir, on résiste moins à ses impulsions. De plus, renoncer peut s'avérer encore plus

difficile dans certaines situations qui renforcent le comportement addictif : prenons l'exemple d'une personne qui a l'habitude de fumer en prenant son café le matin. Il a associé le café à la prise de cigarette. Le café devient donc peu à peu un déclencheur : le cerveau s'attend à recevoir une dose de nicotine et pire, déclenche même la prise de cigarette de manière inconsciente. Pour résumer, les systèmes de contrôle de nos comportements sont affaiblis.

M. C. d'E. : Comment expliquer cette déficience des systèmes de contrôle ?

P. F. : Pour le comprendre, il faut imaginer deux systèmes en conflits. Le premier – le système 1 – produit des comportements de décisions rapides, basés sur l'habitude, fortement liés à l'émotion. Il est quasiment instinctif. Le deuxième – le système 2 – est plus rationnel, plus réfléchi et donc, plus lent. Le système rapide est très utile parce qu'il nous dispense d'avoir à réapprendre en permanence les mêmes choses. Il génère aussi des intuitions qui peuvent nous aider, mais aussi nous trahir. Le deuxième système (lent) doit pouvoir prendre le

BIOGRAPHIE

PHILIPPE FAURE, DIRECTEUR DE RECHERCHE À L'INSTITUT DE BIOLOGIE PARIS-SEINE

Après une thèse réalisée en 1999 à l'Institut Pasteur, Philippe Faure effectue un post-doctorat, toujours à l'Institut Pasteur, où il obtient un poste de chargé de recherche en 2001 dans le laboratoire de Jean-Pierre Changeux. Depuis 2008, il est directeur de recherche au CNRS, au sein de l'Institut de biologie Paris-Seine.



© David Delaporte / Andia.fr

dessus sur le premier (rapide), afin de nous éviter certaines prises de décisions trop hâtives, ou lorsque les conditions changent. Or, la prise de drogue fragilise le système lent, et favorise le système rapide. Ainsi, même si l'on est tout à fait conscient que la cigarette est toxique, cette information n'est pas prise en compte au moment de la décision d'allumer une cigarette, car le système 2, qui aurait dû la traiter, est affaibli et ne bloque pas le système 1.

M. C. d'E. : C'est justement sur les mécanismes de décisions que portent vos travaux ?

P. F. : Tout à fait ! Dans notre laboratoire, nous essayons de découvrir comment la nicotine altère les mécanismes de prise de décision et favorise l'impulsivité, mais aussi comment elle

est impliquée dans d'autres symptômes pathologiques. Par exemple, nous avons montré que l'exposition chronique à la nicotine augmente les effets du stress. Or, de nombreux fumeurs fument précisément pour mieux gérer leur stress. En fumant pour tenter de diminuer ce stress, ils entrent donc dans un véritable cercle vicieux ! Nous essayons donc de comprendre la construction de ces boucles de contrôle.

M. C. d'E. : Ce n'est donc pas par manque de volonté que les fumeurs ne parviennent pas à arrêter de fumer ?

P. F. : Non ! Pour arrêter, il est important que le fumeur détermine dans quel contexte il allume une cigarette. Puis, il doit essayer de changer ce contexte, de ne pas se retrouver dans

une situation associée à une prise de cigarette... L'aide d'un tabacologue est évidemment essentielle.

M. C. d'E. : Certaines personnes sont-elles plus susceptibles de devenir dépendantes ?

P. F. : Oui, il existe des vulnérabilités, notamment génétiques : certaines mutations sur le récepteur de la nicotine, qui joue un rôle important dans la production de dopamine, influencent la consommation de nicotine. D'autre part, le stress est un facteur qui favorise la dépendance. Enfin, certains traits de caractère, comme l'impulsivité, sont associés à une augmentation de la prise de drogue. ■

CANCER

Intelligence artificielle : un nouvel espoir

Si les machines intelligentes n'ont pas vocation à remplacer les médecins, elles vont néanmoins occuper une place de plus en plus importante pour accélérer le diagnostic de certaines maladies, faciliter la décision thérapeutique ou même identifier de nouvelles pistes de recherche. Dans la lutte contre le cancer, par exemple, les progrès permis sont déjà nombreux.

Qu'est ce que l'intelligence artificielle ?

L'intelligence artificielle (IA) est un domaine très vaste qui regroupe différentes méthodes de programmation de machines. Elles ont en commun d'être conçues pour imiter les modes de raisonnement propres aux humains.

On distingue deux grands types d'IA :
- L'IA dite « faible » repose sur des programmes permettant à une machine d'exécuter une tâche plus ou moins difficile, comme par exemple gagner aux échecs, traduire un texte dans une autre langue ou encore proposer des articles à un consommateur en fonction de ses achats précédents...

- L'IA dite « forte » a pour but de créer des programmes permettant aux machines d'apprendre par elles-mêmes le bon comportement : on parle de « machine learning ». Plus la machine s'entraîne et plus elle est capable de reproduire le raisonnement humain, à condition de lui avoir fourni au départ les bons exercices avec corrigés !

L'IA « faible » est déjà présente dans notre quotidien. L'IA « forte », elle, est encore au stade expérimental. Dans le domaine médical, elle pourrait être

très utile : les programmes fonctionnent à très grande vitesse et gèrent une très grande quantité de données ; ils seraient donc capables, dans une certaine mesure bien sûr, de surpasser l'être humain.

Intelligence artificielle et diagnostic des cancers

Récemment, plusieurs équipes internationales se sont illustrées en mettant au point des machines capables de diagnostiquer un mélanome à partir d'une simple photo, et ce de façon plus efficace que des dermatologues expérimentés ! Les machines ont d'abord appris à reconnaître un mélanome en examinant et en comparant des dizaines de milliers d'images de lésions cancéreuses avec de simples grains de beauté. Puis, elles ont été capables d'identifier des tumeurs atypiques avec plus de réussite que les médecins eux-mêmes.

Utilisant la même approche, des chercheurs Inserm et Inria de l'Université Grenoble Alpes ont mis au point en 2018 un programme capable de localiser et de diagnostiquer différents types de tumeurs cérébrales sur la base d'images obtenues par **IRM quantitative**, un type d'examen encore peu utilisé en routine par les médecins.

Intelligence artificielle et traitement des cancers

L'analyse d'images médicales peut aussi être utile dans la décision thérapeutique. En collaboration avec des chercheurs de Centrale Supélec, l'Inserm, l'université Paris-Sud et l'entreprise TheraPanacea, l'équipe du Pr Eric Deutsch a conçu une machine capable de reconnaître la signature dite radiomique de **tumeurs solides**. Mesurée à partir d'une simple image

IRM QUANTITATIVE :

type d'imagerie médicale qui fournit des images anatomiques permettant de quantifier des paramètres mesurables comme le débit sanguin, le diamètre des vaisseaux sanguins, etc.

TUMEUR SOLIDE :

grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules. Les tumeurs solides cancéreuses, repérables par un amas localisé de cellules, se distinguent des cancers des cellules sanguines où les cellules cancéreuses circulent dans le sang ou la lymphe sont dispersées dans l'organisme.

IMMUNOTHÉRAPIE :

thérapie visant à stimuler le système immunitaire du malade contre la tumeur, ou à lever certains blocages mis en place par les cellules cancéreuses pour contrer le système immunitaire.



© iStock

de scanner, cette signature définit le niveau de cellules immunitaires ayant infiltré la tumeur et détermine un score prédictif de l'efficacité du traitement par **immunothérapie**. Sachant que seuls 15 à 30 % des patients répondent à l'immunothérapie, cela permet donc de ne traiter que ces derniers. Jusqu'à présent, il n'existait aucun marqueur prédictif de la réponse à une immunothérapie de ce type.

Des équipes de cancérologie digestive de l'AP-HP et du Centre de recherche des Cordeliers (Inserm, université Paris-Descartes) se sont quant à elles intéressées à la réponse à un traitement par radiothérapie et chimiothérapie combinées avant chirurgie chez des patients atteints d'un cancer du rectum. Toujours à partir du « machine learning », ils ont mis au point un programme permettant, à partir d'un scanner, de déterminer à l'avance les patients ayant une réponse complète à la radiochimiothérapie afin de leur éviter l'opération.

Le point sur les recherches en cours

Le développement de l'IA dans le domaine médical ne concerne pas seulement la cancérologie. Ainsi, l'équipe de Grenoble qui a travaillé sur les tumeurs cérébrales souhaite désormais adapter son programme au dépistage de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson. Nombreuses aussi sont les entreprises qui s'intéressent au sujet. Certaines travaillent par exemple sur le diagnostic rapide des accidents vasculaires cérébraux, sachant que le temps est un facteur majeur de réussite du traitement. D'autres s'intéressent à l'IA pour analyser des milliers de génomes dans le cadre de la recherche sur les maladies rares, ou pour déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques. *« L'enjeu n'est pas la compétition entre deux intelligences mais au contraire leur association. Comment l'intelligence humaine pourra utiliser l'intelligence de syn-*

thèse pour se faciliter la tâche », a souligné le député et mathématicien Cédric Villani, lorsqu'il a rendu en mars dernier son rapport sur le développement de l'IA en France. Dans la foulée, le gouvernement avait annoncé un plan de financement de 1,5 milliard d'euros sur quatre ans en faveur de l'IA. Une course à la technologie qui n'est pas sans soulever des questions éthiques, comme l'a souligné en juin dernier le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE), interrogeant notamment la responsabilité en cas de faux diagnostic, ou le risque de déshumanisation de la médecine. ■

AVEC LE PR ERIC DEUTSCH

—
 Chef du département
 de radiothérapie de l'Institut
 Gustave-Roussy.




 VOS DONS EN ACTIONS
300 000 €
 Financement attribué en 2014 par la FRM à l'équipe de Luc Maroteaux pour cette recherche.

© iStock

DÉPRESSION DES RÉCEPTEURS AU CŒUR DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIDÉPRESSEURS

Pourquoi, chez certains patients déprimés, les antidépresseurs les plus courants sont-ils inefficaces ? Une explication est fournie par une équipe internationale de chercheurs. La plupart des antidépresseurs visent à augmenter les niveaux de **sérotonine** dans le cerveau, souvent anormalement abaissés dans la dépression. Il avait été observé que l'absence à la surface

des neurones d'un **autorécepteur** de la sérotonine, appelé 5-HT2B, était notamment associée à des comportements suicidaires. L'équipe s'est donc penchée sur le fonctionnement de cet autorécepteur chez la souris. Luc Maroteaux, coordinateur de cette étude à l'Institut du Fer à Moulin, à Paris, résume : « Nous avons découvert que l'autorécepteur 5-HT2B joue un rôle central dans la régulation de la sécrétion de sérotonine. L'absence de 5-HT2B entraîne en effet une sécrétion moindre de sérotonine, associée à une non-réponse aux antidépresseurs. » Si ces résultats sont confirmés chez l'humain, ces autorécepteurs deviendront de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans la prise en charge de la dépression. ■

Source : *Neuropsychopharmacology*, février 2018

SÉROTONINE :
 neurotransmetteur (substance chimique de communication entre neurones) qui véhicule un message d'activation vers d'autres neurones.

AUTORÉCEPTEUR :
 protéine sur laquelle se fixe un facteur spécifique (ici un neurotransmetteur) pour relayer son action, présente sur la cellule même qui a émis ce facteur.

MALADIE DE PARKINSON L'origine de la douleur chronique identifiée

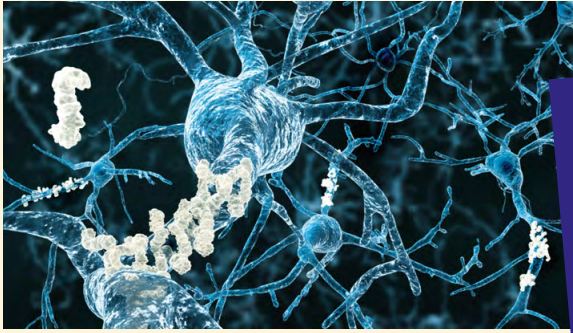
Des chercheurs du Grenoble Institut des neurosciences ont identifié un nouveau réseau cérébral impliqué dans la formation des douleurs dont se plaignent fréquemment les patients atteints de la maladie de Parkinson : brûlures, fourmillements, « coups de poignard », etc. Les chercheurs se sont penchés sur une région du cerveau appelée noyau sous-thalamique (petite zone cérébrale située sous le thalamus). En effet, lorsque cette région est ciblée par la **stimulation cérébrale profonde**, destinée à traiter les désordres moteurs de la pathologie, la douleur chronique est atténuée. Leurs travaux chez le rat ont confirmé que le noyau sous-thalamique est relié à un réseau de neurones de traitement de la douleur. La dysfonction de cette voie pourrait être à l'origine des douleurs des patients. L'équipe se propose maintenant d'optimiser la stimulation cérébrale profonde dans cette région cérébrale afin d'augmenter l'effet antalgique. ■

Source : *eLife*, août 2018

STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE :
 méthode consistant à implanter chirurgicalement dans le cerveau des électrodes, qui délivrent un courant électrique de faible intensité.

MALADIE D'ALZHEIMER

Les agrégats amyloïdes bloquent les connexions entre neurones



© iStock

↑ Les plaques amyloïdes, ou plaques séniles, s'agrègent et altèrent le fonctionnement des neurones.

Une équipe de chercheurs menée par Daniel Choquet, à l'Institut interdisciplinaire de neurosciences, à Bordeaux, a découvert le mécanisme par lequel les **agrégats amyloïdes**, caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, altèrent le fonctionnement des connexions entre neurones. Ces agrégats sont

l'une des lésions retrouvées chez les malades. Jusque-là, on savait qu'ils étaient délétères pour les zones de contact entre neurones, les **synapses**, mais sans en comprendre leur rôle exact dans la pathologie. « Nous avons montré, sur des neurones de rat en culture, que ces agrégats interagissent avec *CamKII*, une protéine clé de la

VOS DONS EN ACTIONS
110 400 €
 Financement attribué en 2008 par la FRM à **Patricio Opazo**, dans l'équipe de **Daniel Choquet**, pour ses recherches sur le sujet.

AGRÉGATS AMYLOÏDES :

encore appelés plaques amyloïdes ou plaques séniles. Ces agrégats, constitués d'une petite protéine, le peptide bêta-amyloïde, se déposent entre les cellules nerveuses.

SYNAPSE :

zone de contact entre neurones qui permet leur communication via des médiateurs chimiques.

*synapse. Cela a pour conséquence d'empêcher son action normale », explique Daniel Choquet. Or cette protéine est chargée d'orchestrer le processus de mémorisation, qui commence au cœur même de la synapse. Le chercheur complète : « Le blocage de *CamKII* par les agrégats entraîne même, à terme, la disparition de la synapse. Les déficits cognitifs observés dans les phases précoces de la maladie pourraient être dus à ce dysfonctionnement des synapses. » ■*

Source : Cell Reports, juin 2018

MALADIE RARE

Dystrophie myotonique de Steinert : une molécule qui améliore la motricité

Pour la première fois, des chercheurs ont montré l'efficacité d'un traitement pharmacologique sur la motricité de patients dans la dystrophie myotonique de Steinert. Cette maladie génétique rare affecte les muscles : ils s'affaiblissent et ont du mal à se relâcher après contraction, provoquant notamment la désorganisation des mouvements et une marche instable.

Les chercheurs de I-Stem, l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques, avaient d'abord identifié des mécanismes à l'origine de la pathologie, puis recherché des

molécules thérapeutiques potentielles par des méthodes combinées de robotique et de bio-informatique. La metformine, une molécule antidiabétique bien connue, était alors sortie du lot puis avait été testée avec succès sur des cellules musculaires issues de malades. Son efficacité vient d'être testée chez 40 patients à l'hôpital Henri-Mondor, à Créteil : les résultats de l'essai de phase II montrent clairement un gain de motricité chez les patients et une stabilisation de la démarche après 48 semaines de traitement. Une avancée encourageante dans cette pathologie aujourd'hui sans traitement curatif. ■



© iStock

Source : Brain, août 2018



VOS DON EN ACTIONS
396 000 €
 Financement attribué en 2016 par la FRM à l'équipe d'Alain Tedgui pour ses recherches sur le sujet.

MÉTABOLISME

Une nouvelle cible pour lutter contre les maladies métaboliques

L'IDO (indoléamine 2, 3-dioxygénase) est une enzyme produite en quantité importante chez les personnes obèses, diabétiques ou atteintes d'hypercholestérolémie. Plusieurs expériences menées chez les souris par une équipe du Paris Centre de Recherche Cardiovasculaire montrent qu'elle serait directement impliquée dans la survenue de ces pathologies et de leurs complications cardiovasculaires. « Administrer un inhibiteur d'IDO par voie orale à des souris améliore leur métabolisme. Or, il existe un inhibiteur d'IDO dont la sécurité a déjà été évaluée chez l'homme. Il pourrait être rapidement testé dans cette nouvelle indication », a déclaré Soraya Taleb, responsable de ces travaux dans l'équipe d'Alain Tedgui. Un lien entre l'activité d'IDO et le **microbiote intestinal** est par ailleurs suspecté, mais les chercheurs n'en ont pas encore précisé les mécanismes exacts. ■

Source : Nature Medicine, juin 2018

MICROBIOTE INTESTINAL : auparavant appelé flore intestinale. Ensemble de micro-organismes (principalement des bactéries) présents dans le tube digestif. Il existe un lien entre les perturbations de la composition du microbiote, et des maladies telles que l'obésité ou le diabète.



© iStock

NEUROSCIENCES

CHOIX ALIMENTAIRES : UNE QUESTION D'ANATOMIE DU CERVEAU ?

Choisir entre un aliment et un autre, c'est d'abord leur attribuer une valeur à chacun, en fonction de nos préférences gustatives ou de leur impact sur notre santé, par exemple. Et ensuite être capable de comparer ces deux valeurs pour faire un choix raisonné. Cette capacité à faire des choix alimentaires pourrait être liée à l'anatomie de notre cerveau, d'après les résultats de quatre études scientifiques compilées par une équipe de chercheurs réunis autour de Liane Schmidt et Hilke

Plassmann, de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, à Paris. En effet, les personnes qui ont plus de matière grise dans la région dorso-latérale préfrontale (qui régule les décisions) et la région ventro-médiale préfrontale (en charge de l'attribution des valeurs) choisissent plus facilement les aliments qu'elles considèrent comme sains. Une découverte intéressante qui pourrait ouvrir de nouvelles pistes de recherche pour travailler sur les troubles alimentaires, type anorexie ou boulimie. ■

Source : Journal of Neuroscience, juin 2018

VIEILLISSEMENT

Renforcer les muscles des seniors

La fonte de la masse musculaire, appelée sarcopénie, est un phénomène lié à l'âge qui peut être à l'origine d'une perte de qualité de vie, de mobilité et donc d'autonomie chez les seniors. En 2016, elle a été reconnue comme une maladie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Des chercheurs toulousains viennent d'en découvrir l'un des mécanismes.

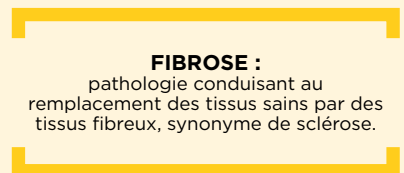
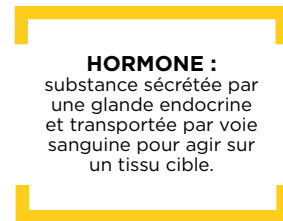
Ils ont identifié l'apeline, une hormone produite naturellement par les muscles lorsqu'ils se contractent, et ont observé qu'avec l'âge cette production d'apeline diminue. Or, en administrant de l'apeline à des souris âgées, ils ont constaté une amélioration de leurs capacités musculaires. « Ces travaux permettent donc d'envisager l'apeline à la fois comme un outil diagnostique

précoce de la sarcopénie et comme un traitement prometteur pour lutter contre la perte de fonction liée à l'âge », ont déclaré Philippe Valet et Cédric Dray, directeurs de l'étude et professeurs à l'université Toulouse III – Paul-Sabatier. Un essai clinique devrait débuter en 2019 au Gérotopôle du CHU de Toulouse. ■

Source : Nature Medicine, juillet 2018



© iStock



MÉTABOLISME

Cibler l'inflammation chronique dans le foie



© iStock

Hépatites virales, abus d'alcool, stéatopathie chronique (ou maladie du « foie gras »)... toutes ces pathologies provoquent une inflammation et une fibrose du foie qui conduisent à la cirrhose, puis à l'insuffisance hépatique.

L'équipe de Sophie Lotersztajn du Centre de recherche sur l'inflammation (Paris), en collaboration avec des chercheurs de l'Institut Cochin et des cliniciens de l'hôpital Beaujon, vient de montrer qu'une population particulière de cellules immunitaires, appelées lymphocytes T MAIT, jouent un rôle majeur dans ces phénomènes d'inflammation et de fibrose. Leurs travaux révèlent en effet qu'au cours de la cirrhose, les cellules MAIT du foie et du sang sont activées et qu'elles s'accumulent dans le foie, là où la fibrose se développe. Par ailleurs, chez des

souris déficientes en cellules MAIT, il n'y a pas développement de fibrose. Cibler ces cellules pourrait donc constituer une approche thérapeutique innovante contre l'inflammation et la fibrose du foie. ■

Source : Nature Communications, juin 2018

CANCERS

LUTTER CONTRE LA RÉSISTANCE AUX CHIMIOTHÉRAPIES



© iStock

Cancer du sein, cancer colorectal, mélanome... certaines tumeurs sont capables de résister aux chimiothérapies utilisées pour les traiter. Entre autres causes, une protéine appelée Patched qui, nichée dans la membrane des cellules cancéreuses, expulse les principes actifs des chimiothérapies vers l'extérieur, et permet ainsi aux cellules cancéreuses de survivre aux traitements. Une équipe de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire (Valbonne) a découvert qu'il est possible de bloquer l'action « détoxifiante »

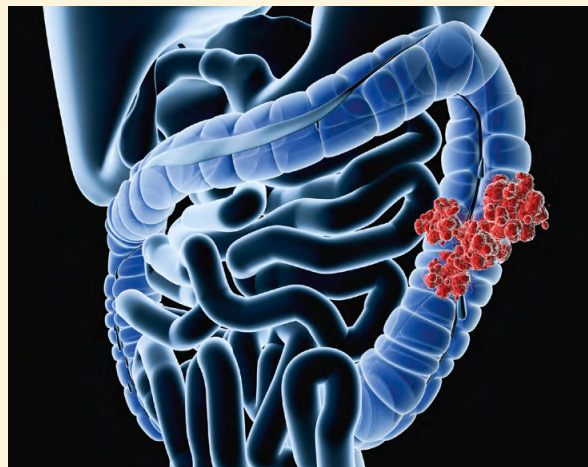
de Patched en l'inhibant grâce à une substance appelée méthiothépine. Lors de tests sur des cellules cancéreuses humaines in vitro et chez des souris modèles, une chimiothérapie standard s'est révélée beaucoup plus efficace lorsqu'elle était associée à de la méthiothépine. Actuellement, un **analogue** de la méthiothépine est utilisé comme médicament contre la schizophrénie. Les chercheurs espèrent modifier la molécule pour lui faire perdre sa spécificité cérébrale, avant de pouvoir la tester chez des malades atteints de cancer. ■

Source : *International Journal of Cancer*, juillet 2018

ANALOGUE :
composé chimique ayant une structure similaire à un autre, et donc une fonction similaire, mais présentant néanmoins des différences de composition.

CANCER COLORECTAL Vers un traitement toujours plus personnalisé

Le test Immunoscore permet de détecter les patients dont la tumeur colorectale est à haut risque de récurrence, et ainsi d'adapter leur chimiothérapie après la chirurgie. Ce test vient d'être mis au point par des chercheurs de l'Inserm, de l'université Paris Descartes et de médecins de l'AP-HP, et testé sur près de 2 700 patients dans treize pays. Il repose sur la quantification de cellules immunitaires de type lymphocytes T totaux et lymphocytes tueurs, à la fois dans la tumeur colorectale et dans son **front d'invasion**. En effet, les chercheurs ont montré que



© iStock

FRONT D'INVASION :
zone périphérique de la tumeur en contact avec les tissus sains.

l'infiltration de la tumeur cancéreuse par des cellules immunitaires est une bonne indication de la manière dont le cancer colorectal peut évoluer : plus ces cellules sont nombreuses, plus l'Immunoscore est élevé,

et plus le risque de récurrence est faible et la survie prolongée. Les chercheurs souhaitent désormais évaluer la pertinence de ce test sur d'autres types de cancers. ■

Source : *The Lancet*, juin 2018



VOS DON EN ACTIONS
31 200 €

Montant attribué en 2016 par la FRM pour financer la dernière année de thèse de **Baptiste Bidon** sur ce sujet.

© iStock

GÉNÉTIQUE

ENFANTS DE LA LUNE : UN DÉFAUT GÉNÉTIQUE, PLUSIEURS CONSÉQUENCES

Le *xeroderma pigmentosum* est une maladie génétique rare liée le plus souvent à une mutation sur le gène codant la protéine XPC. Le rôle de cette protéine est de reconnaître les lésions de l'ADN provoquées par les ultraviolets de la lumière naturelle. De fait, les jeunes malades, appelés enfants de la lune, présentent un risque accru de cancer de la peau. Contraints de fuir la lumière du soleil, ils ne peuvent sortir que la nuit. Mais ils souffrent aussi d'autres troubles, de type neurologique ou oculaire. Des chercheurs de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire à

Strasbourg viennent de découvrir que ces symptômes pourraient être liés à une autre fonction de la protéine XPC : ils révèlent en effet qu'elle régule la **transcription**, un mécanisme fondamental de l'expression des gènes. Cette découverte permet de mieux comprendre les bases moléculaires des différents symptômes dont souffrent les enfants de la lune. ■

Source : *Nature Communications*, juillet 2018

TRANSCRIPTION :
première étape du processus qui permet à partir d'un fragment donné d'ADN (un gène) de fabriquer une protéine particulière.

IMMUNOLOGIE

Quand cerveau et système immunitaire coopèrent

Lorsqu'un virus ou une bactérie infecte l'organisme, le système immunitaire s'active pour éliminer l'intrus : il déclenche notamment une inflammation censée lutter contre la dissémination du pathogène dans l'organisme.

Or si le phénomène inflammatoire s'emballe, il devient dangereux et peut provoquer des lésions potentiellement mortelles au niveau des organes infectés ! De récentes études ont montré que le cerveau est capable de réguler la réaction inflammatoire. En effet, lorsqu'il détecte certaines molécules produites par les cellules immunitaires, le cerveau déclenche la production de molécules appelées glucocorticoïdes. Et d'après les travaux d'une équipe du Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, ces molécules contrôlent l'intensité de la réponse inflammatoire.

« *L'aspect le plus inattendu de notre découverte a été que cette régulation empêche le système immunitaire de s'emballer et de détruire les tissus sains, tout en maintenant pleinement ses propriétés antivirales nécessaires à l'élimination efficace du virus* », explique Sophie Ugolini, directrice de cette étude. ■

Source : *Nature Immunology*, août 2018

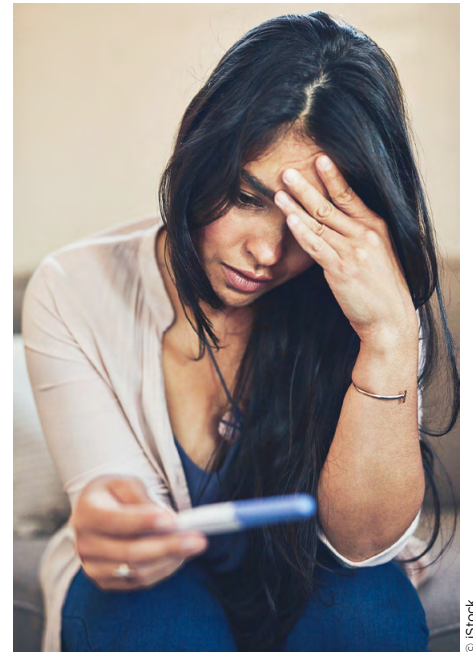
FERTILITÉ

Décrypter la stérilité féminine

Lune des causes les plus fréquentes d'infertilité féminine est le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Il concerne une femme sur dix en âge de procréer. Une récente étude montre qu'il pourrait être lié au fonctionnement du cerveau, et prendre racine dès la vie *in utero* des petites filles. D'après les travaux de l'équipe de Paolo Giacobini du Centre de recherche Jean-Pierre Aubert, à Lille, les ovaires des femmes atteintes de SOPK produisent trop d'hormone dite « antimüllérienne ». Or cette hormone modifierait l'activité de certains neurones

cérébraux responsables du contrôle de la reproduction. Les chercheurs ont ensuite testé avec succès une thérapie permettant de normaliser les interactions entre cerveau et ovaires de souris modèles de la maladie et de restaurer ainsi leur fertilité. Reste à confirmer ces découvertes chez l'être humain. Par ailleurs, les chercheurs ont montré qu'un fœtus de souris femelle exposée *in utero* à une quantité importante d'hormone anti-müllérienne a plus de risque de développer lui-même un syndrome des ovaires polykystiques à l'âge adulte. ■

Source : *Nature Medicine*, mai 2018



© iStock

HYPERTENSION

UNE ALTERNATIVE AUX MÉDICAMENTS

Près de 30 % des Français souffrent d'hypertension artérielle (HTA), un important facteur de risque de maladies cardiovasculaires et rénales. Pour les HTA sévères et résistantes à au moins trois médicaments, il existe une thérapie alternative non-médicamenteuse. Elle consiste à interrompre par **voie endovasculaire** l'activité électrique

de certains nerfs précisément au niveau du rein, en délivrant localement un faible courant électrique ou des ultrasons focalisés. Ce qui a pour effet de réduire la tension artérielle dans l'ensemble de l'organisme. Un essai clinique international coordonné par des chercheurs du Centre d'excellence en hypertension artérielle (hôpital européen Georges-Pompidou, Paris) vient de révéler que cette

approche endovasculaire est aussi efficace à court terme chez des malades hypertendus ne recevant aucun traitement médicamenteux. Si la diminution de la tension artérielle se maintient à long terme, cette technique endovasculaire pourrait représenter une alternative aux médicaments, pour lesquels on sait qu'il existe un réel problème d'**observance**. ■

Source : *The Lancet*, juin 2018



© iStock

VOIE ENDOVASCULAIRE :

l'intervention est effectuée en passant par l'intérieur d'un vaisseau sanguin pour aller jusqu'à l'organe cible.

OBSERVANCE :

respect de la prescription médicale par le patient, en matière de durée et de quantité de médicaments. Plus la maladie est silencieuse, plus il y a des problèmes d'observance du traitement. C'est le cas avec l'HTA.



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

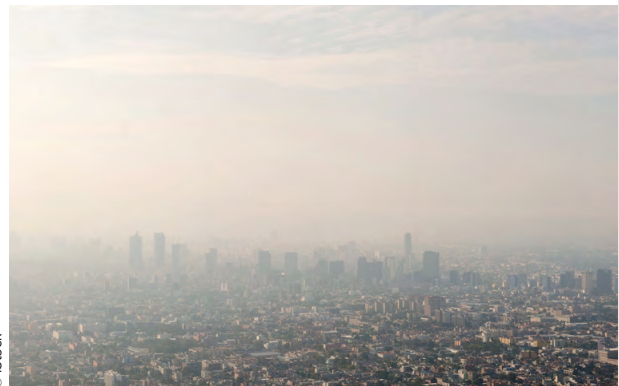
POLLUTION

« La pollution atmosphérique présente-t-elle des risques sur la santé des enfants à naître ? »

L'exposition à la pollution atmosphérique pendant la grossesse présente des risques pour la santé de la mère et de l'enfant à naître. Selon plusieurs études, elle serait associée à un risque accru de pré-éclampsie (hypertension qui peut conduire à une urgence vitale pour la mère et l'enfant si elle n'est pas prise en charge), de faible poids à la naissance (poids inférieur à 2,5 kg) voire de dysfonctionnement pulmonaire chez l'enfant.

Pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents qui pourraient passer par une altération du placenta, les chercheurs de l'Institut pour l'avancée des biosciences de Grenoble (Inserm, CNRS et Université Grenoble Alpes) ont suivi 668 femmes au cours de leur grossesse et leurs enfants. Ils ont constaté que les femmes les plus exposées au dioxyde d'azote pendant leur grossesse présentaient au niveau du placenta une modification sur le gène ADORA2B. Or, des altérations de l'expression de ce gène ont été associées dans d'autres études à un risque accru de pré-éclampsie. À noter : ces résultats ont été obtenus alors que les niveaux d'exposition moyens dans la population étudiée étaient inférieurs à la limite annuelle fixée par l'Union européenne

La pollution atmosphérique est principalement due aux activités humaines. Industries, transports, agriculture, chauffage... émettent dans l'atmosphère des polluants sous forme de gaz ou de microparticules. Parmi les polluants émis directement, on trouve les oxydes d'azote, le dioxyde de soufre, le monoxyde de carbone, les particules (ou poussières) et métaux lourds... Ces polluants peuvent subir des transformations à cause des conditions météorologiques et être transportés à des milliers de kilomètres de leur source d'émission. Plus que les pics de pollution, ce sont surtout les expositions chroniques quotidiennes à la pollution de l'air qui ont des conséquences sur la santé.



© iStock

(40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le dioxyde d'azote)*.

Une autre étude, conduite par l'équipe d'épidémiologie des maladies allergiques et respiratoires (EPAR, IPLESP, Inserm et Sorbonne Université) s'est quant à elle intéressée aux enfants nés à terme avec un petit poids (inférieur à 2,5 kg). En France, en 2012, 2,3 % des naissances étaient concernées, dont la moitié serait attribuable à la pollution atmosphérique. Selon les chercheurs, le coût de la prise en charge à la maternité de ces enfants est estimé à 25 millions d'euros. Sachant qu'un quart d'entre eux aura des retards moteurs ou intellectuels au développement, l'étude estime ensuite à 1,2 milliard d'euros le coût de leur prise en charge tout au long de leur vie. « *Il est nécessaire de mettre en place de vraies politiques d'amélioration de la qualité de l'air pour les générations futures* », conclut Isabella Annesi-Maesano, responsable de ce travail. ■

*Publié dans *Environnement International*, 21 juin 2018.

Avec Johanna Lepeule, chercheuse Inserm à l'Institut pour l'avancée des biosciences (Inserm, CNRS, université Grenoble Alpes) et Isabella Annesi-Maesano, de l'équipe Épidémiologie des maladies allergiques et respiratoires (EPAR, IPLESP, Inserm et Sorbonne Université).



ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL « J'ai été victime d'un AVC bien traité. Ai-je un risque de récurrence ? »



© iStock

Un **accident vasculaire cérébral (AVC)** est un arrêt brutal de la circulation sanguine en direction ou à l'intérieur du cerveau. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un AVC dit ischémique, lié à l'obstruction d'une artère cérébrale par un caillot. Moins fréquemment, l'AVC est hémorragique, lorsqu'un vaisseau se rompt à l'intérieur du cerveau. On compte une centaine de causes d'AVC. L'une des principales est l'athérosclérose, caractérisée par la formation d'une plaque lipidique au niveau de la paroi des artères, qui grossit et finit par l'obstruer ou par se rompre, libérant alors un bouchon potentiel. Autre cause importante : l'embolie cérébrale. Dans ce cas, un caillot se forme en dehors du cerveau et circule jusqu'à lui, bouchant une artère de plus petit diamètre. Enfin, l'hypertension chronique est à l'origine de nombreux AVC, en provoquant l'épaississement des petites artères du cerveau.

Le risque de récurrence après un AVC traité est faible mais il existe bel et bien : 3 à 8 % des personnes ayant été victimes d'un AVC feront une récurrence dans l'année. Ce n'est toutefois pas une fatalité. « Il est possible de réduire ce risque de 80 % par une modification de son hygiène de vie », insiste le Pr Pierre Amarenco, chef de service de neurologie et du centre d'accueil et de traitement de l'attaque cérébrale à l'hôpital Bichat (Paris). Plusieurs facteurs de risque en particulier doivent être ciblés par le patient. L'hypertension est l'élément le plus important : elle doit être maintenue en deçà de 140/90 mmHg. Le cholestérol LDL doit être inférieur à un gramme par litre. « Arrêter de fumer est également essentiel », appuie le Pr Amarenco, et en cas d'obésité, le patient doit chercher à perdre du poids. « Il est important de faire un exercice physique régulier et suffisamment intense. Je conseille d'acheter un vélo d'appartement, d'en faire 20 à 30 minutes par

jour. Cela fonctionne très bien ». Enfin, depuis quelque temps, un nouveau facteur de risque d'AVC est combattu : l'apnée du sommeil. La moitié des victimes d'AVC en souffrent en effet. Si une apnée du sommeil est diagnostiquée, un appareil spécifique est prescrit au patient pour chercher à la supprimer. Ces changements de mode de vie viennent en complément d'un traitement, spécifique de la cause : des anticoagulants, par exemple, qui diminuent de 80 % le risque de formation de caillot chez les patients ayant une arythmie cardiaque ou un traitement par aspirine pour empêcher l'agrégation des plaquettes sanguines. ■

—
Avec le Pr Pierre Amarenco, chef de service de neurologie et du centre d'accueil et de traitement de l'attaque cérébrale à l'hôpital Bichat (Paris).

MÉTABOLISME

« L'IMC est-il vraiment un bon indicateur des problèmes liés au poids ? »

L'IMC est un bon indicateur de la corpulence globale d'un individu et des risques associés aux problèmes de poids, comme le développement d'une obésité, d'un diabète ou de maladies cardiovasculaires. Mais il ne tient pas compte de la part de masse grasse et de masse maigre de l'individu, ni de l'évolution de la masse grasse qui peut avoir des conséquences sur la santé. « Un rugbyman musclé aura un IMC ≥ 30 et très peu de masse grasse. Il ne deviendra un profil à risque que lorsqu'il cessera son activité et commencera à accumuler de la graisse », explique Karine Clément. L'IMC ne permet pas non plus d'apprécier la distribution du tissu adipeux. « Une personne avec un IMC normal peut avoir un tour de taille élevé, synonyme de l'accumulation potentiellement pathologique de graisses au niveau des viscères. » L'IMC peut donc être complété par d'autres mesures simples à réaliser : rapport tour de taille sur tour de hanches, épaisseur des plis graisseux, etc.



Mais pour conclure sur les risques d'obésité ou de maigre, il faut recourir à des méthodes d'imagerie plus coûteuses comme l'IRM et l'absorptiométrie biphotonique, qui détaillent la composition corporelle (masses grasse, maigre et osseuse). « Nous sommes inégaux face aux problèmes de poids. La maigreur peut être constitutionnelle et une obésité peut ne pas entraîner de complications. Pour mieux estimer les risques, il est essentiel de combiner les outils d'analyse, de prendre en compte les spécificités de l'individu, mais aussi d'autres facteurs, notamment génétiques et environnementaux. » ■

Avec le Pr Karine Clément, équipe Nutriomique, INSERM / Sorbonne Université / Hôpital Pitié-Salpêtrière, Nutrition (Paris).

L'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure simple qui permet d'estimer rapidement la corpulence d'une personne. Pour le calculer, il suffit de diviser le poids par le carré de la taille [IMC = poids (kg) / taille (m)²]. La valeur obtenue est interprétée selon le système de classification international défini par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Elle indique si l'individu présente une insuffisance pondérale (IMC < 18,5), une corpulence normale (18,5 ≤ IMC < 25), un surpoids (25 ≤ IMC < 30) ou une obésité (IMC ≥ 30). Inventé au XIX^e siècle par Adolphe Quételet, physicien belge précurseur des statistiques modernes, l'IMC a d'abord été utilisé dans l'armée pour catégoriser les recrues selon leur corpulence. Ce n'est qu'au début du XX^e siècle, lorsque l'obésité est reconnue comme une maladie à complications, que les chercheurs et les médecins commencent à s'y intéresser.

© iStock



© iStock



Radio France / Christophe Abramowitz

Partenariat avec France Inter
Retrouvez ce dossier dans « La tête au carré » de Mathieu Vidard.

LUNDI 11 FÉVRIER, À 14H.

ANTIBIOTIQUES :

une ressource à protéger

Au cours du XX^e siècle, les antibiotiques ont permis de réduire considérablement la mortalité due aux maladies infectieuses. Revers de la médaille, nous sommes désormais confrontés à un problème global de résistance des bactéries à ces médicaments. **Pour préserver l'efficacité des antibiotiques, en santé humaine comme en santé animale, la lutte s'organise sur tous les fronts.**

— PARRAIN : PR XAVIER NASSIF —

Épidémiologie

D'après l'OMS, **700 000** personnes dans le monde meurent chaque année d'infections dues à des bactéries résistantes. En Europe, on en compte **25 000**.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), nous pourrions bientôt basculer dans « une ère *post-antibiotique* », dans laquelle des infections bactériennes auparavant facilement guérissables deviendraient à nouveau mortelles par

défaut d'efficacité des médicaments. Le recours à certaines interventions chirurgicales courantes, comme une césarienne ou la pose d'une prothèse, deviendrait alors délicat à cause du risque d'infection. En cause : le développement des résistances aux antibiotiques.

Si, à l'échelle mondiale, le problème prend de l'ampleur, il existe cependant des raisons d'espérer : depuis quelques années, le développement de mesures de prévention, d'hygiène et de diagnostic a permis de circonscrire cette

antibiorésistance dans certains pays occidentaux (lire le point de vue du parrain), et la mobilisation de la recherche scientifique permet d'espérer la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Un phénomène naturel

Les antibiotiques sont des substances d'origine naturelle ou synthétique capables de tuer des bactéries. Il existe plusieurs familles d'antibiotiques : certaines bloquent la multiplication des bactéries, car elles inhibent la synthèse de leur paroi ou la copie de leur matériel génétique par exemple, d'autres bloquent certaines voies de leur métabolisme ou détruisent une partie de leurs constituants.

BACTÉRIE ULTRARÉSISTANTE :
souche de bactérie résistante à la majorité des antibiotiques.

IMPASSE THÉRAPEUTIQUE :
lorsque tous les traitements envisageables se révèlent inefficaces ou présentent des effets secondaires trop importants.

INFECTION NOSOCOMIALE :
infection contractée dans un établissement de soins (hôpital, maison de retraite médicalisée...)



POINT DE VUE DU PARRAIN DU DOSSIER

PR XAVIER NASSIF

Microbiologiste à l'Institut Necker Enfants Malades (faculté de médecine Paris-Descartes, hôpital Necker, Paris)

Les bactéries ultrarésistantes aux antibiotiques sont-elles fréquentes en France ?

Non, les situations d'impasse thérapeutique à cause de bactéries ultrarésistantes sont extrêmement rares aujourd'hui dans notre pays. À l'hôpital Necker, en 2017, elles pouvaient se compter sur les doigts d'une main. Les patients concernés sont en général suivis pour des pathologies très lourdes et fréquentent régulièrement les hôpitaux. Ces cas-là sont très surveillés et leur prise en charge organisée, afin de réduire au maximum les risques de dissémination des bactéries ultrarésistantes. Chaque hôpital dispose obligatoirement d'une équipe d'hygiénistes, chargés notamment de prévenir la transmission d'infections entre patients et qui, en collaboration avec les équipes d'infectiologie, assurent le bon usage des antibiotiques.

Il y a quelques années, la situation était plus grave, non ?

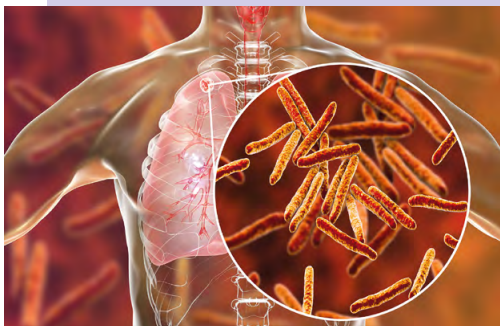
En effet, la situation actuelle est beaucoup moins dramatique que ce qu'elle était à la fin des années 1970, lorsque les premières vagues d'antibiorésistance prenaient de l'ampleur et que nous ne disposions que d'un nombre limité de médicaments. Les impasses thérapeutiques pouvaient survenir chez des patients jeunes, en bonne santé et qui ne souffraient que d'infections normalement simples (des infections urinaires, par exemple). Cela pouvait déboucher sur de réels drames. Heureusement, nous avons depuis fait beaucoup de progrès : de nouveaux médicaments sont apparus, les mesures d'hygiène et de prévention des infections nosocomiales sont maintenant bien implantées au sein des hôpitaux, une meilleure détection des souches résistantes est pratiquée, etc.

Quels progrès reste-t-il à faire ?

Il faut maintenant diffuser les bonnes pratiques d'hygiène et de prévention, et l'usage raisonné des antibiotiques le plus largement possible dans le monde. Il faut aussi bien sûr mettre au point de nouveaux antibiotiques, et pour cela, encourager les laboratoires pharmaceutiques à continuer d'investir dans ce secteur. Cela passera probablement par un changement de modèle économique pour ces médicaments.

La tuberculose, une maladie très surveillée

La tuberculose est une infection due à une bactérie de la famille des mycobactéries. Avec 10 millions de nouveaux cas et 1,6 million de morts en 2017, c'est la première maladie infectieuse dans le monde. La résistance aux antibiotiques contre la tuberculose fait l'objet d'une surveillance depuis vingt-quatre ans dans 188 pays : en 2016, environ 490 000 cas de multirésistances ont été identifiés. « Depuis une dizaine d'années beaucoup d'efforts ont été faits, résume le Pr Nicolas Veziris, du Centre National de Référence des mycobactéries (hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP Paris). Grâce à l'aide financière de puissantes organisations non gouvernementales, de nouveaux traitements antibiotiques ont été mis au point ainsi que des tests de dépistage des résistances. Chaque année, des essais cliniques ont lieu et les modalités d'utilisation de ces médicaments sont mises à jour afin d'éviter de nouvelles résistances et de maintenir l'efficacité des antibiotiques. » En septembre dernier, des chercheurs canadiens ont compilé une cinquantaine d'études récentes et révélé que plusieurs



médicaments de dernière génération sont d'excellents candidats pour traiter certaines souches ultrarésistantes. L'Organisation mondiale de la santé a d'ores et déjà pris acte de ce travail et va complètement remanier ses recommandations d'utilisation des molécules. Au même moment, plusieurs études internationales ont proposé de nouvelles méthodes plus efficaces et surtout plus rapides pour détecter rapidement les résistances dans les souches de mycobactéries afin d'adapter au mieux les traitements.



© iStock

On parle de résistance quand une bactérie est capable de se multiplier malgré la présence d'un antibiotique. Différents mécanismes peuvent expliquer ce phénomène. Par exemple, la bactérie produit une enzyme qui détruit l'antibiotique, ou modifie la cible de ce dernier pour qu'elle ne soit plus reconnue et donc plus attaquant. La bactérie peut aussi avoir une paroi imperméable à l'antibiotique, ou disposer d'un mécanisme de reflux qui va systématiquement

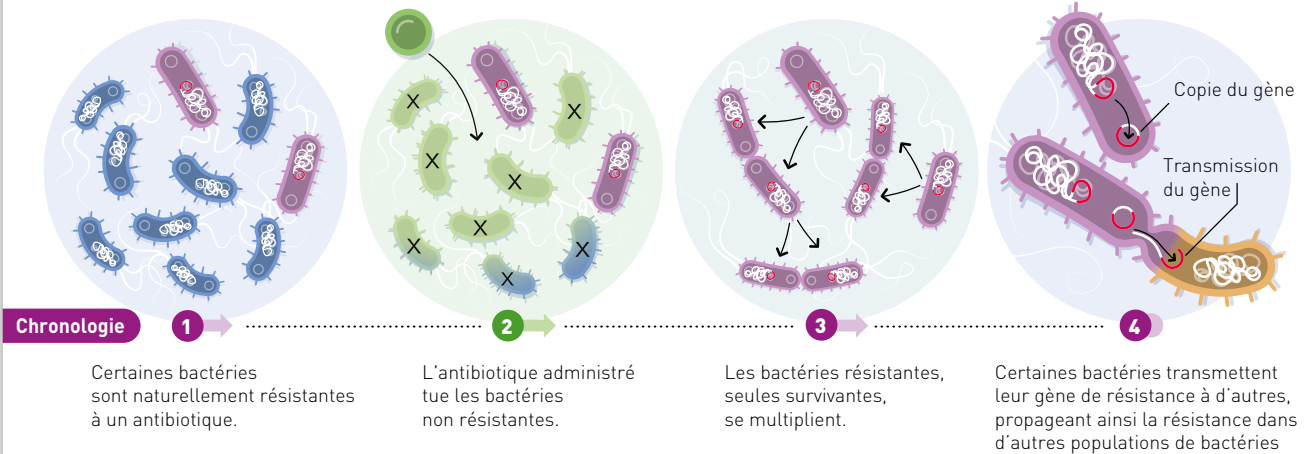
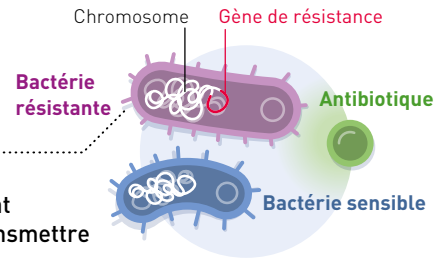
évacuer l'antibiotique. « Il y a des résistances naturelles : certaines bactéries sont insensibles à un antibiotique car elles disposent naturellement d'un mécanisme de résistance, explique le Dr Laurent Dortet, directeur du Centre national de résistances aux antibiotiques à l'hôpital Bicêtre (AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre). Mais les résistances peuvent aussi

être acquises. Les bactéries sont des organismes qui se multiplient très vite, et les erreurs de copies de leur ADN sont possibles. Or il arrive que ces erreurs, des mutations génétiques, conduisent par hasard au développement d'un mécanisme de résistance. »

Aujourd'hui en France, le problème de l'antibiorésistance se pose surtout à l'hôpital.

RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : UN PHÉNOMÈNE QUI SE TRANSMET

L'antibiorésistance est un phénomène naturel : certaines bactéries sont naturellement insensibles à un antibiotique. Le problème s'aggrave lorsqu'une souche de bactéries est mise en présence de cet antibiotique : les bactéries sensibles sont éradiquées et seules subsistent les résistantes. Les survivantes vont alors se multiplier, et potentiellement transmettre leurs gènes de résistance à d'autres bactéries, amplifiant alors le phénomène.



© Lorenzo Timon

Un phénomène amplifié par l'usage des antibiotiques

L'acquisition d'une résistance à un antibiotique par une souche de bactéries est donc un phénomène naturel. Le problème s'aggrave lorsque cette souche est mise en présence de l'antibiotique : il va exercer en effet une pression de sélection en éradiquant toutes les bactéries sensibles et en laissant survivre les résistantes, qui vont alors se multiplier. La dissémination de l'antibiorésistance peut s'expliquer par la combinaison de plusieurs phénomènes : une utilisation massive des antibiotiques en santé animale et humaine, un mésusage des médicaments (mauvais choix de molécule, dose et durée inadaptées...), et la capacité des bactéries à se transmettre du matériel génétique qui peut contenir des gènes de résistance (voir infographie ci-dessus).

Tant que nous utilisons des antibiotiques, le phénomène d'antibiorésistance existera. Le véritable enjeu est de faire en sorte qu'il reste marginal. Et pour cela « nous devons nous appuyer sur quatre piliers : un, connaître l'ampleur

du phénomène grâce à des études épidémiologiques ; deux, détecter rapidement les souches résistantes ; trois, prévenir la dissémination des résistances par un bon usage des antibiotiques et la mise en place de mesures d'hygiène ; et quatre, enfin, développer de nouveaux médicaments », résume le Pr Patrice Nordmann, directeur de laboratoire Inserm à titre étranger, et directeur du département de microbiologie de l'université de Fribourg (Suisse).

Bien identifier le problème

Aujourd'hui en France, le problème de l'antibiorésistance se pose surtout à l'hôpital : d'après l'Inserm, en 2015, plus de 12 % des infections nosocomiales étaient liées à des souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes à l'antibiotique de référence imipénème (un antibiotique de la famille des bêta-lactamines). De même, plus de

15 % des souches de staphylocoques dorés étaient résistantes à la méticilline. Ces bactéries peuvent être à l'origine d'infections pulmonaires, osseuses et de septicémies, en particulier dans les unités de soins intensifs. Par ailleurs, on constate aussi l'émergence de souches bactériennes capables de produire des enzymes (bêta-lactamases ou carbapénémases) qui détruisent les antibiotiques de « dernier recours ».

« En France, nous avons mis en place à l'hôpital des procédures pour identifier et dépister rapidement les personnes susceptibles d'être colonisées par des bactéries résistantes, afin de limiter au mieux leur transmission, explique le Dr Dortet. Mais ce n'est pas le cas dans d'autres pays. Il faut que ces bonnes pratiques se généralisent. »

À l'échelle mondiale, l'OMS a lancé en 2015 un système de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS) qui porte notamment

Tant que nous n'avons pas trouvé de nouveaux antibiotiques, il est essentiel de préserver l'efficacité de ceux actuellement à notre disposition.

sur les antibiotiques. Objectif : regrouper les données cliniques et épidémiologiques dans le monde entier. Début 2018, le premier rapport du GLASS a ainsi révélé que « les taux de résistance à la pénicilline, médicament utilisé depuis des décennies pour traiter la pneumonie partout dans le monde, vont de 0 % à 51 % dans les pays surveillés. De plus, entre 8 % et 65 % des bactéries *Escherichia coli* associées aux infections urinaires présentent une résistance à la ciprofloxacine, un antibiotique couramment utilisé contre ces infections. » C'est une première étape importante pour mieux prendre la mesure de la gravité de l'antibiorésistance à l'échelle mondiale.

Développer de nouvelles approches thérapeutiques

Si aucune nouvelle famille d'antibiotiques n'a été mise à la disposition des médecins depuis vingt ans, plusieurs innovations thérapeutiques ont cependant vu le jour. La piste la plus intéressante est celle des inhibiteurs de bêta-lactamases : ces molécules bloquent les enzymes bactériennes capables de détruire les antibiotiques de type bêta-lactamines (pénicilline,

Antibiotiques et microbiote

Notre organisme héberge naturellement des milliards de bactéries, dans notre système digestif mais aussi sur la peau, les muqueuses etc. Ces microbiotes jouent un rôle essentiel dans notre santé (voir *Recherche & Santé* n° 150, 2017). Or les antibiotiques affectent leur équilibre et leur fonctionnement. En général, les microbiotes se reconstituent après l'arrêt du traitement. Mais deux risques peuvent subsister : d'une part que le patient conserve dans ses microbiotes des bactéries résistantes qui auront été sélectionnées par les antibiotiques - on parle alors de colonisation - et d'autre part que ces bactéries transmettent leurs gènes de résistance à d'autres bactéries qui, elles, pourront être à l'origine d'une maladie. Pour combattre cela, il convient d'utiliser les antibiotiques de la façon la plus raisonnée possible : « la bonne molécule, au bon moment et au bon dosage ».



TÉMOIGNAGE DE CHERCHEUR



JEAN-MARC GHIGO,
Unité de génétique des biofilms,
Institut Pasteur (Paris)

Biofilms et tolérance aux antibiotiques

« À l'état naturel, les bactéries vivent en général regroupées : ont dit qu'elles forment des biofilms. Ces couches de bactéries peuvent se développer par exemple à la surface des cathéters ou des prothèses médicales... Ainsi, la plupart des infections nosocomiales sont dues à des bactéries échappées d'un biofilm. Le problème est le suivant : sous forme de biofilm, même des bactéries non résistantes peuvent survivre à un traitement antibiotique et sont capables de se multiplier à nouveau dès l'arrêt du traitement. On parle de tolérance du biofilm et non pas de résistance aux antibiotiques, car cette caractéristique est réversible et non héritée. Cette tolérance aux antibiotiques s'explique notamment parce que certaines bactéries sont en dormance : dans cet état, où leur métabolisme est très ralenti, elles sont insensibles aux antibiotiques. Au laboratoire, nous étudions les causes et les conséquences de la tolérance du biofilm aux antibiotiques et nous testons différentes approches anti-biofilms. L'une des stratégies explorées consiste à "réveiller" le biofilm en modifiant les conditions environnementales, par exemple en élevant le pH du milieu dans certains types de cathéters, ce qui resensibilise les bactéries aux antibiotiques. D'autres équipes travaillent à modifier les surfaces des matériels médicaux pour empêcher l'adhésion des bactéries menant à la formation d'un biofilm. »

céphalosporine). Ainsi, depuis 2016 en France, on dispose de médicaments associant une forme nouvelle de céphalosporine et un inhibiteur de bêta-lactamases appelé avibactam. Actuellement, plusieurs inhibiteurs de la famille chimique de l'avibactam, en association avec d'autres antibiotiques, sont en développement ou en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques.

Certaines entreprises de biotechnologies, et notamment la française Pherecydes, placent leurs espoirs dans les phages, ces virus capables de s'attaquer spécifiquement à des bactéries. Des essais cliniques sont d'ailleurs en cours pour évaluer leur intérêt pour traiter les infections cutanées chez les grands brûlés, et les infections pulmonaires chez des malades atteints de la mucoviscidose. « C'est une piste intéressante pour des cas d'impasse thérapeutique », remarque le Pr Xavier Nassif, microbiologiste à

VIH :
virus responsable
du sida.

**TRAITEMENT
DE PREMIÈRE
INTENTION :**
médicament donné
à un malade n'ayant
jamais reçu de
traitement
précédemment pour
soigner son affection.
Il existe en général
des recommandations
internationales quant
à ce traitement de
première intention.

Tous les antimicrobiens concernés

Toute substance active contre un micro-organisme vivant, qu'il s'agisse d'une bactérie, d'un virus, d'un champignon ou même d'un parasite, exerce une pression de sélection qui conduit à l'expansion d'une population d'individus résistants à cette substance. Le problème de résistance existe donc aussi avec les antiviraux et les antiparasitaires. Chaque année, il survient environ 400 millions de nouveaux cas de paludisme dans le monde. Dans les années 2000, à cause d'un phénomène croissant de résistances des parasites responsables du paludisme aux traitements classiques type chloroquine ou nivaquine, « nous avons observé une forte mobilisation internationale autour de l'artémisinine, matière première de l'essentiel des traitements antipaludiques aujourd'hui. Pour développer ces nouvelles thérapies, des dérivés de l'artémisinine ont été mis au point, puis combinés avec d'autres molécules antipaludiques afin de contrôler le parasite à plus long terme, raconte le Dr Frédéric Ariey, spécialiste de la maladie à l'hôpital Cochin (AP-HP, Paris). Ces thérapies dites ACT (pour Artemisinin Combination Therapy) permettent aujourd'hui de limiter le risque de résistance. La mise au point de tests de diagnostic rapide a aussi permis d'accélérer la prise en charge des malades et donc de limiter la dissémination des résistances ».

Sur le front de la lutte contre le sida, un même sursaut est attendu. D'après une large étude publiée l'année dernière, dans certains pays en voie de développement 10 % des malades sont infectés par une souche de **VIH** résistante, et ce avant même d'entamer un traitement ! Dans son dernier rapport, l'OMS a averti que cette menace croissante « pourrait compromettre les progrès mondiaux en matière de traitement et de prévention du VIH si des mesures efficaces ne sont pas prises rapidement ». Concrètement cela signifie : repérer plus efficacement ces souches résistantes, adapter les **traitements de première intention** et développer de nouveaux médicaments antirétroviraux. Rappelons qu'en 2017, environ 1,8 million de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH dans le monde.



© iStock

Le rôle de la pollution environnementale

Dans les zones à forte densité humaine, on constate une pollution des eaux par les antibiotiques, surtout à proximité des maisons de retraite et des hôpitaux dont les effluents sont contaminés par les médicaments. Or même de très faibles concentrations d'antibiotiques peuvent conduire à la sélection de bactéries résistantes. Au printemps dernier, des chercheurs du Centre international de recherche en infectiologie (Université Claude-Bernard Lyon 1/CNRS/Inserm /ENS de Lyon) ont ainsi mis en évidence que des faibles doses d'antibiotiques présentes dans l'environnement sont responsables de la propagation des souches résistantes de staphylocoques dorés en dehors des établissements de santé. Contrôler cette pollution environnementale est l'un des facteurs clés si l'on veut lutter efficacement contre l'antibiorésistance.

Tant que nous utiliserons des antibiotiques, le phénomène d'antibiorésistance existera. Le véritable enjeu est de faire en sorte qu'il reste marginal.

l'Institut Necker Enfants Malades (AP-HP, Paris).

D'autres équipes songent à développer des antivirulents, c'est-à-dire des molécules qui ne tuent pas la bactérie mais qui inactivent les facteurs de virulence qui la rendent dangereuse pour l'Homme. « *En théorie c'est très intéressant, mais pour l'instant aucune étude n'a abouti à la mise au point d'un médicament,* souligne le Pr Nassif. *Tant que nous n'avons pas trouvé de nouveaux antibiotiques, il est essentiel de préserver l'efficacité*

de ceux actuellement à notre disposition, en faisant une utilisation la plus raisonnée possible et en développant les mesures d'hygiène et de prévention pour limiter la dissémination des souches bactériennes résistantes. » ■

VRAI FAUX

Aucun nouvel antibiotique n'a été découvert depuis 30 ans.

FAUX Régulièrement, des équipes scientifiques à travers le monde publient des études où elles relatent la découverte d'une nouvelle molécule capable de tuer des bactéries, même résistantes, ou de les empêcher de se multiplier. Mais il est extrêmement rare que cela conduise au développement puis à la commercialisation d'un nouvel antibiotique. On estime en effet que cela prend dix ans et coûte un milliard de dollars en moyenne pour développer un nouveau médicament... Des antibiotiques appartenant à des familles déjà connues ont été mis à disposition et améliorent les performances des molécules plus anciennes. De nouvelles combinaisons de molécules ont aussi été mises au point ces dernières années. Cependant, aucune famille d'antibiotiques résolument nouvelle n'a été mise sur le marché depuis trente ans.

Même si on se sent mieux, il faut terminer son traitement antibiotique.

VRAI Il est très important de respecter la prescription médicale. Écourter un traitement antibiotique avant la durée prévue peut d'une part augmenter le risque pour le patient de retomber malade si toutes les bactéries n'ont pas été éliminées, et d'autre part favoriser la dissémination de bactéries résistantes à l'antibiotique. Seul un médecin peut décider d'écourter un traitement, et sur la base d'arguments cliniques ou biologiques.



Ce sont les antibiotiques qui créent les résistances.

FAUX

La résistance est un phénomène naturel et spontané qui repose sur la survenue de mutations génétiques dans le génome des bactéries lorsque celles-ci se multiplient. En revanche, en éliminant les bactéries sensibles et en laissant se développer les bactéries résistantes, les antibiotiques accélèrent la diffusion de ces résistances dans l'ensemble de la population bactérienne. On dit que les antibiotiques exercent une pression de sélection sur les bactéries.

Les antibiotiques sont donnés à des animaux en bonne santé.

VRAI Lorsqu'une bête ou deux sont malades dans un élevage, l'éleveur ne peut pas toujours se focaliser uniquement sur celles-ci, et l'ensemble du troupeau peut être traité préventivement pour ne pas risquer que la maladie se propage. Par ailleurs, les antibiotiques sont aussi utilisés comme facteur de croissance : donnés à des animaux en parfaite santé, ils accélèrent leur prise de poids. À cause des problèmes d'antibiorésistance, l'Union européenne a formellement interdit cet usage depuis 2006, mais c'est encore pratiqué en Amérique et en Asie.

En santé animale comme en santé humaine, le problème d'antibiorésistance se pose.

VRAI Afin de lutter plus efficacement contre les résistances aux antibiotiques et contre les maladies infectieuses émergentes dont 75 % sont d'origine animale, le concept « Un monde, une santé » se développe depuis quelques années. L'Organisation mondiale de la santé, l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) travaillent ainsi de concert pour un meilleur usage des antibiotiques et pour lutter contre les maladies émergentes.

EN SAVOIR PLUS

S'INFORMER

DOSSIER

L'Inserm propose un dossier sur la résistance aux antibiotiques, réalisé en collaboration avec Jean-Luc Mainardi, du centre de recherche des Cordeliers (Inserm/Sorbonne Université/ Université Paris-Descartes/ Université Paris-Diderot) et Marie-Cécile Ploy de l'Institut génomique, environnement, immunité, santé et thérapeutiques de Limoges, (Inserm/Université de Limoges) :

www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques

RAPPORT



Dans le cadre de ses missions de surveillance des médicaments, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) collecte, traite et analyse les données portant sur la consommation d'antibiotiques et publie régulièrement des synthèses qui retracent les évolutions observées depuis 2000. Le rapport sur l'année 2016 est disponible en ligne :

https://ansm.sante.fr/content/download/113089/1432671/version/1/file/Rapport-antibio_nov2017.pdf

LIRE



LIVRE GRAND PUBLIC

Serions-nous entrés dans une nouvelle ère « post-antibiotiques » dans laquelle les infections bactériennes pourraient tuer à nouveau ? Dans ce livre résolument optimiste, le Dr Étienne Ruppé, bactériologiste à l'hôpital Bichat-Claude-Bernard de Paris, explique la résistance aux antibiotiques au grand public et les moyens actuels et futurs pour la combattre.

Les antibiotiques c'est la panique ! du Dr Étienne Ruppé.
Éd. Quae, août 2018.



ALERTE

Le propos du Pr Andremont n'est ni culpabilisant ni pessimiste : il lance une alerte et défend l'idée que les antibiotiques doivent être utilisés de façon plus « écologique », c'est-à-dire être considérés comme une denrée limitée que l'on doit gérer intelligemment.

Antibiotiques, l'overdose ! du Pr Antoine Andremont, avec Stephan Muller.
Éd. Bayard, octobre 2017.



THRILLER

Thierry Crouzet mêle suspense et médecine dans un polar implacable où tout, même le plus effroyable, relève de la science. « Notre humanité est menacée par la prolifération des bactéries devenues résistantes aux antibiotiques, que nous consommons pour nous soigner et trouvons aussi dans notre alimentation. À l'heure où nous prenons conscience de l'importance de ce que nous possédons en commun, Thierry Crouzet nous montre que les antibiotiques sont un de ces trésors que nous devons préserver », résume son éditeur. **Résistants. Le thriller qui va changer votre regard sur les antibiotiques** de Thierry Crouzet.
Éd. Bragelonne, avril 2017.



LEGS

SOUTENIR LA RECHERCHE MÉDICALE GRÂCE AU CONTRAT D'ASSURANCE-VIE

Désigner la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) comme bénéficiaire de son contrat d'assurance-vie constitue un moyen simple et sans frais d'allier épargne et solidarité.

Outil d'épargne permettant de se constituer un capital, l'assurance-vie est aisément transmissible. Elle peut être souscrite auprès de tout organisme financier. Ce contrat permet la transmission de tout ou partie de son capital à un ou plusieurs bénéficiaires, désignés lors de la souscription du contrat ou ultérieurement, par simple demande de modification d'un contrat existant.

Souscrire un contrat d'assurance-vie au profit de la FRM : c'est possible !

Désigner la FRM comme bénéficiaire de son contrat d'assurance-vie, et ainsi lui transmettre tout ou partie du capital épargné simplement et sans frais, permet de soutenir rapidement et

efficacement la recherche médicale, soit dans son ensemble, soit dans un domaine de recherche en particulier. Dans ce dernier cas, il est recommandé de contacter au préalable le service legs, donations et assurances-vie de la FRM.



Lors du choix des bénéficiaires de votre contrat d'assurance-vie, il est essentiel de les désigner très précisément afin d'éviter toute confusion. Pour nommer la FRM bénéficiaire, veiller à bien renseigner les informations suivantes :

« **Fondation pour la Recherche Médicale – 54 rue de Varenne – 75007 PARIS** ».

L'assurance-vie, un capital qui peut être transmis hors succession

L'assurance-vie ne faisant pas à proprement parler partie de la succession, elle échappe aux règles successorales et de ce fait, n'est pas prise en compte dans le calcul de la réserve héréditaire, **à la condition** que les primes versées ne soient pas manifestement exagérées, au regard des capacités financières du souscripteur. Des primes excessives pourraient conduire à leur réintégration dans la succession.

SUIVANT CET EXEMPLE

Par exemple, si vous versez 100 000 € en une vingtaine de primes sur une période étendue, ce capital sera considéré hors succession. En revanche, si ces 100 000 €* sont versés en une fois, suite à la vente d'un bien immobilier par exemple, la somme pourrait être réintégrée dans la succession.

*Montant à mettre en perspective en fonction des facultés financières du souscripteur.

Un capital versé dans son intégralité à la FRM

Reconnue d'utilité publique, la FRM est habilitée à recevoir des capitaux provenant de contrats d'assurance-vie et est totalement exonérée de droits de succession. Avec son service dédié au traitement des assurances-vie, elle n'est pas non plus redevable des frais notariés au titre du déblocage des capitaux. Toutes les sommes ainsi données sont versées rapidement et bénéficient intégralement à la Fondation pour la Recherche Médicale. ■

POUR PLUS D'INFORMATIONS, CONTACTEZ :



MARION MÉRY,
responsable legs, donations
et assurances-vie

Tél. : 01 44 39 75 67
E-mail : marion.mery@frm.org



Prélèvement à la source : quels changements sur la fiscalité des dons ?

Depuis sa mise en œuvre, le 1^{er} janvier, le prélèvement à la source ne change que le mode de collecte de l'impôt. Le bénéfice de la réduction d'impôt pour dons à des fondations acquis au titre de 2018 est maintenu. Dès le 15 janvier 2019, vous recevrez un acompte de 60 % de la réduction d'impôt dont

vous avez bénéficié l'année précédente (réduction payée en 2018 au titre des dépenses engagées en 2017). Le solde vous sera versé à compter de juillet 2019, après la déclaration de revenus qui permettra de déclarer le montant des dépenses engagées aux profit de fondations en 2018.

ANNÉE 2017/2018 : AVANT PRÉLÈVEMENT À LA SOURCE



2017 : Vous avez fait un don à la FRM.

Avril-mai 2018 : Vous avez mentionné ce don dans votre déclaration de revenus 2017.

Juillet-août 2018 : Vous avez reçu votre avis d'imposition 2018 sur les revenus de 2017 incluant votre réduction fiscale.

ANNÉE 2018/2019 : LE PRÉLÈVEMENT À LA SOURCE EST EN VIGUEUR

Fin 2018 : Vous avez effectué un nouveau don à la FRM.

Janvier 2019 : Vous recevez un versement anticipé égal à 60 % de la réduction d'impôt dont vous avez bénéficié à l'été 2018.

Avril-mai 2019 : Vous déclarez votre nouveau don dans votre déclaration de revenus 2018.

Juillet-août 2019 : Vous recevez votre avis d'imposition 2019 sur les revenus de 2018 incluant le solde de l'acompte versé en janvier 2019.

Attention : Si l'acompte versé en janvier 2019 est supérieur à la réduction d'impôt à laquelle vous avez droit, vous devrez rembourser l'administration fiscale.

Plus d'infos sur www.frm.org/pas



UN GRAND MERCI À TOUS NOS FANS!

Fin 2018, la page Facebook de la FRM a dépassé les 20 000 fans!

L'occasion de remercier chaleureusement toutes les personnes qui font vivre nos actions sur les réseaux sociaux.

En 2019, la FRM accroît sa présence digitale.

N'hésitez pas à nous suivre également sur Twitter, YouTube, LinkedIn et Instagram!

 **Twitter :** @frm_medical

 **YouTube :** infosfrm

 **LinkedIn :** Fondation pour la Recherche Médicale

 **Instagram :** frm_medical

Soutenir la FRM avec la Société Générale

Depuis 2008, la Société Générale, partenaire de la FRM, propose des produits financiers solidaires auxquels vous pouvez souscrire pour soutenir la recherche médicale. Si vous êtes client de la Société Générale, vous pouvez par exemple, depuis 2008, opter pour la carte bancaire caritative co-brandée FRM. Cet outil de paiement, facturé au client à la manière d'une carte bancaire classique, est customisé avec le logo de la FRM et une illustration de chercheur. À chaque achat effectué au moyen de votre carte solidaire, la Société Générale reverse 5 centimes à la FRM. Autre produit, existant lui depuis 2010 : le service d'épargne solidaire. Celui-ci permet de reverser tout ou une partie des intérêts de son livret A ou CSL (compte sur livret) à la FRM. Ce versement, qui a lieu en fin d'année, est considéré comme un don, ouvrant donc droit à une réduction fiscale. Pour en savoir plus, contactez le service des relations donateurs au 01 44 39 75 76 ou dons@frm.org



© Maxime Huinez

UNE NOUVELLE CAMPAGNE RÉSOLUMENT HUMAINE

Du 6 au 30 novembre 2018, la FRM a lancé une campagne de sensibilisation et d'appel aux dons dans laquelle les chercheurs sont mis sur le devant de la scène. Avec une signature forte : « La réussite est humaine ». Denis Le Squer, président du Directoire de la FRM, décrypte cette campagne, fil rouge de l'année 2019.

Quelles valeurs chères à la FRM avez-vous souhaité réaffirmer avec cette nouvelle campagne et sa signature ?

Denis Le Squer : Depuis plus de soixante-dix ans, la FRM accompagne les chercheurs dans leurs travaux de recherche les plus innovants pour combattre toutes les maladies. Nous connaissons bien les doutes, les difficultés et les obstacles qu'ils doivent surmonter sur le chemin de la réussite. Les progrès médicaux nécessitent souvent des années d'efforts, avec

une constante : ils sont toujours le fruit de la détermination et du talent de nos chercheurs. Les mettre en avant, honorer leur dévouement en faveur de la santé de tous, était une évidence. Notre signature « La réussite est humaine » incarne les valeurs qui unissent les chercheurs, les donateurs et la FRM. Elle comprend deux idées fortes : malgré les obstacles de la vie, si on s'en donne les moyens, le succès est à portée de main. La recherche médicale est aussi l'affaire de tous : les progrès médicaux résultent d'un effort collectif, il ne faut jamais l'oublier.

Vous avez également rénové votre identité visuelle : en quoi vous ressemble-t-elle ?

D. LS : Effectivement, la FRM a profité de sa nouvelle campagne pour dévoiler sa nouvelle identité visuelle. Elle répond à notre volonté de moderniser notre image et de toucher un public plus vaste et plus jeune. Pour cette raison, nous avons aussi décidé d'accroître notre présence sur le web et les réseaux sociaux. Notre objectif est de mobiliser toujours plus de donateurs au service d'une vie meilleure pour tous. Notre logo change, pas notre ambition ! ■

BULLETIN DE SOUTIEN

M1901FDZ01R



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



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

20€ 25€ 30€
 40€ 50€ Autre :



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

NOM : PRÉNOM :

ADRESSE :

CODE POSTAL : VILLE :

RÉDUCTIONS FISCALES :

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



Merci de découper ce bulletin ou de le photocopier et de le retourner accompagné de votre règlement à l'adresse suivante : **FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE - 54, rue de Varenne, 75007 Paris**

Ces données recueillies font l'objet d'un traitement informatique par la FRM et sont nécessaires à l'édition de votre reçu fiscal et la gestion de vos dons. Elles ne sont pas transférées hors de l'UE et pourront être utilisées pour vous adresser des communications de la FRM et à des fins d'études statistiques. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6/01/1978 et la réglementation relative à la protection des données personnelles (Règlement européen n°2016/679) en vigueur depuis le 25 mai 2018, en contactant notre service donateurs, 54 rue de Varenne 75007 Paris ou dons@frm.org, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification des données vous concernant et d'un droit d'opposition à leur traitement, pour motifs légitimes. Sauf avis contraire de votre part ou de votre représentant légal, vos données pourront être transmises à des tiers dans le cadre de prospection caritative ou commerciale. Si vous ne souhaitez pas que vos données soient transmises à des tiers, cochez cette case



L'ESPÉRANCE EN LIGNE DE VIE LÉGUEZ TOUS VOS ESPOIRS

La Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) finance des projets de recherche dans tous les domaines contre toutes les maladies.

Léguer à la FRM, c'est soutenir les avancées de la recherche pour améliorer la santé de tous. Donnez espoir et vie aux projets qui vous tiennent à cœur.

**Soutenez la recherche,
faites un legs à la Fondation pour la Recherche Médicale.**

FRM.ORG



Pour en savoir plus : Isabelle Jouve
Responsable relations testateurs
Tél : 01 44 39 75 98 - Mail : legs@frm.org



DEMANDE DE DOCUMENTATION GRATUITE ET SANS ENGAGEMENT DE VOTRE PART

Retourner ce coupon sous enveloppe affranchie à :
Fondation pour la Recherche Médicale - 54 rue de Varenne 75007 PARIS

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

Nom _____

Prénom _____

Adresse _____

Code Postal [][][][][][][][]

Ville _____

Téléphone [][][][][][][][][][][][][][][][][][][]

E-mail _____@_____