

DÉCOUVERTE D'UN « GÈNE-INTERRUPTEUR »

Une avancée majeure dans le traitement des épilepsies

édito



Bernard Esambert,
président
d'honneur
de la FRC

Quand vous lirez ces lignes, je ne serai plus président du Conseil d'administration de la FRC, pour des raisons de santé essentiellement. En outre, il avait été convenu dès le départ, en janvier 2000, que cette présidence serait tournante entre les membres fondateurs. Onze ans plus tard, je me félicite du chemin parcouru grâce à l'appui des cinq fondations et associations qui ont décidé spontanément la création de cette structure horizontale, des six associations partenaires qui les ont rejointes depuis, et de la remarquable dynamique créée par Elisabeth Ilinski, Directrice déléguée de la Fédération. Et bien entendu grâce à votre générosité et à celle de nos partenaires et mécènes.

C'est Arnaud Brunel qui préside désormais aux destinées de la FRC, après avoir animé pendant de nombreuses années l'Association pour la recherche sur la sclérose en plaques (ARSEP) qu'il a récemment transformée en Fondation. La mue exceptionnelle qu'il a fait subir à l'ARSEP témoigne de qualités qui feront certainement franchir à la FRC une nouvelle étape. Je suis heureux de lui passer le relais et reste à sa disposition pour toute mission qu'il souhaiterait me confier. A vous, lecteur de cette deuxième édition de Synapses, je dis ma confiance dans les programmes de recherche originaux encouragés par la Fédération au travers de son remarquable Conseil Scientifique. Si j'en juge par les publications (et reprises de publications) auxquelles nombre d'entre eux ont déjà donné lieu, je ne peux imaginer que des découvertes ne soient pas au rendez-vous un jour prochain. C'est le vœu ardent que je forme en vous assurant de mes meilleures et très fidèles pensées.

RECHERCHE

Huntington et thérapie génique
Migraine : qu'est-ce qui provoque
la douleur ?

Résoudre les mystères de la **SLA**

ACTU DES FONDATEURS

Retour sur le 20^{ème} congrès
de l'ARSEP

LA FRC & VOUS

Franc succès
pour l'opération
« Tous à Rollers »

UN GÈNE-INTERRUPTEUR DANS LE CERVEAU ÉPILEPTIQUE

L'équipe de Christophe Bernard vient de montrer qu'un gène est impliqué dans la genèse des épilepsies du lobe temporal, après un traumatisme ou une infection. Des premiers essais sur un modèle expérimental suggèrent que le blocage de son expression peut apporter des bénéfices thérapeutiques rapides.

Touchant entre 1 et 2 % de la population mondiale, dont plus de 500 000 Français, l'épilepsie est un trouble neurologique répandu. L'épilepsie du lobe temporal (ELT) est la forme la plus fréquemment rencontrée chez l'adulte : elle est souvent associée à des troubles de la mémorisation et de l'apprentissage, ainsi qu'à des épisodes dépressifs ou anxieux. Dans un tiers des cas environ, elle résiste à tout traitement pharmacologique. C'est donc un enjeu important de santé publique. L'épilepsie du lobe temporal apparaît souvent après une agression du système nerveux central, par exemple sous la forme d'un traumatisme ou d'une infection méningée. L'équipe dirigée par Christophe Bernard (Unité Inserm U751, La Timone, Marseille) cherche à comprendre comment le cerveau devient épileptique lors de ces agressions. Ces travaux ont été financés à plusieurs reprises par la FRC : l'équipe a été lauréate des appels d'offres FRC 2001 et 2004, ainsi que de l'appel d'offres Espoir en tête Rotary en 2007.

« Ces soutiens nous ont permis de doter de l'équipement nécessaire à l'enregistrement des neurones. Notre objectif était de déterminer un des mécanismes amont impliqués dans la transformation d'un cerveau sain en cerveau épileptique », explique Christophe Bernard. Ce mécanisme se situe dans les gènes présents dans les noyaux des neurones de toutes nos cellules. Ils vont modifier leur expression après une agression initiale. Cette réorganisation des réseaux de neurones est responsable de l'apparition de crises d'épilepsie et de désordres associés, comme les déficits de mémoire.

En mai dernier, Christophe Bernard et ses collègues ont découvert un gène-clé dans ce mécanisme de



Christophe Bernard, directeur de recherche à l'Inserm, à l'origine d'une avancée scientifique soutenue par la FRC et le Rotary.

dérégulation : à lui tout seul, il influence l'expression de 1 800 autres gènes dans le cerveau ! Appelé NRSF (Neuron Restrictive Silencing Factor), ce gène participe à la genèse de l'épilepsie. Une étude sur un modèle expérimental a montré que le blocage de l'expression de ce « gène interrupteur » par des leurres chimiques apporte des bénéfices immédiats.

Quelles sont les prochaines étapes pour Christophe Bernard ? « Notre recherche continue pour trouver des produits administrables chez l'homme par voie orale ayant les mêmes effets que les leurres utilisés dans les études. Mais aussi pour trouver les autres mécanismes amont, en particulier le mécanisme contrôlant le gène interrupteur ».

Concevoir une thérapie génique pour la maladie de Huntington

La maladie de Huntington est un trouble neurologique héréditaire, dont l'évolution est fatale. Soutenue par la FRC en 2007, l'équipe de Jocelyne Caboche (UMR7102, Université Pierre et Marie Curie, Paris 6) travaille sur la protéine MSK-1, impliquée dans l'évolution de la maladie.

« Le financement de la FRC a déjà permis de démontrer les propriétés neuro-protectrices de MSK-1 dans un modèle expérimental, et nous commençons



Une chercheuse compare des coupes de cerveau de souris avec lésions (en bas) et sans lésions (en haut) dues à la maladie de Huntington.

à envisager un modèle de thérapie génique humaine », explique Jocelyne Caboche.

Les chercheurs visent ainsi à optimiser les vecteurs viraux qui pourraient être utilisés demain

dans une thérapie génique chez l'homme. C'est le cas du vecteur AAV10 permettant d'exprimer MSK-1 dans tout le striatum – structure cérébrale affectée dans la maladie de Huntington. « Le réel défi clinique sera de vérifier l'innocuité de nos virus et l'efficacité de la surexpression de MSK-1 dans des modèles animaux », précise Jocelyne Caboche. Alors seulement, un protocole pourrait être mis au point pour les patients humains.

Soulager la souffrance des patients migraineux

La douleur lancinante d'une crise de migraine concerne 12 à 15 % des Français de manière chronique. François Maingret (Unité CNRS U6231, Faculté de Médecine, Marseille) travaille sur les mécanismes produisant cette douleur dans le système trigémino-vasculaire. Ce complexe est formé par des vaisseaux sanguins cérébraux et méningés et les fibres nerveuses issues du ganglion de Gasser (ou ganglion trigéminal). Son projet a reçu un financement de la FRC en 2010 : « Il sert cette année à acheter du matériel consommable (réactifs et composés chimiques,

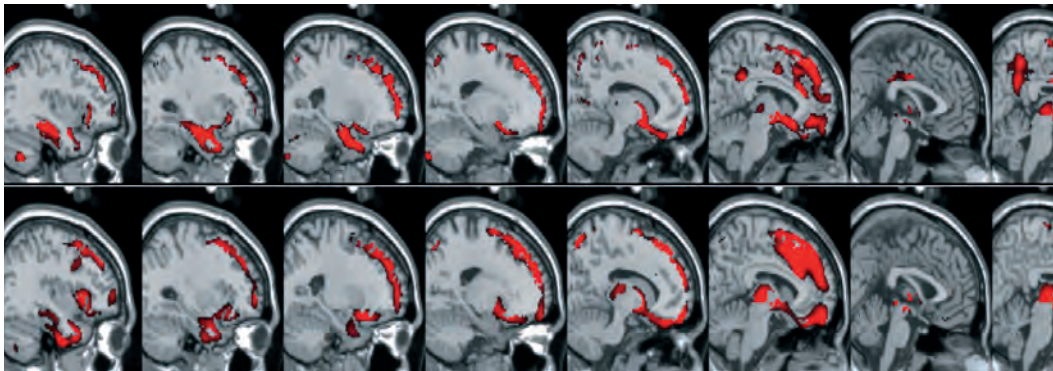


anticorps pour les expériences immunocytochimiques). Dans un deuxième temps, quand les données expérimentales seront plus importantes, je compte investir dans un appareil permettant

d'appréhender les seuils de détections des stimuli mécaniques nocifs au niveau de la face des animaux, au cours des céphalées migraineuses », explique François Maingret. Les premières expériences ont mis en évidence et caractérisé le canal Nav1.9 (impliqué dans les douleurs inflammatoires) dans les neurones nociceptifs du ganglion trigéminal, ainsi qu'un marqueur de ces neurones innervant les méninges. Le prochain défi sera de développer un modèle animal de migraine pertinent pour la compréhension de son homologue chez l'homme.

MIEUX COMPRENDRE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une affection neurologique rare, touchant 5 à 7 individus sur 100 000. L'équipe de Fausto Viader enquête sur le profil encore mal connu de cette pathologie.



Étude de corrélation entre les données neuropsychologiques et d'imagerie cérébrale en IRM (haut) et en TEP (bas) sur un échantillon de patients SLA.

La SLA ou maladie de Charcot implique les structures motrices du cerveau, toutefois les fonctions cognitives ainsi que le système limbique des patients sont eux aussi concernés. Bénéficiaire d'un soutien de la FRC en 2007, l'équipe du Pr Fausto Viader (Unité Inserm U923, Centre Hospitalier Régional et Universitaire, Caen) a entrepris de mieux comprendre la dimension neuropsychologique de la SLA et ses liens avec les lésions observées. « Les crédits ont d'abord été utilisés pour mettre au point une batterie de tests destinés à évaluer les fonctions cognitives des patients de l'étude, explique le Pr Viader. Ensuite, l'autre partie a servi aux frais des examens d'imagerie, TEP scan et IRM morphologique ».

Les chercheurs comparent notamment deux maladies dégénératives en apparence fort différentes :

la démence fronto-temporale (DFT) et la SLA, la première cognitive et la seconde motrice. Il existe un lien biochimique entre les deux, sous la forme d'inclusions moléculaires TDP43 dans les neurones. « Sur le plan clinique, observe Fausto Viader, notre recherche conduit à réviser le profil de la SLA dans son classement distinctif : d'une maladie purement motrice, on passe à une maladie qui associe des signes moteurs et une atteinte de régions non motrices du cerveau, appartenant au système limbique en particulier. Ces régions jouent un rôle dans l'affectivité et la gestion des émotions. »

Cette recherche doit contribuer à la compréhension de la SLA et à la mise au point ultérieure d'un traitement. Car la thérapeutique est le parent pauvre de cette maladie : un seul traitement a été proposé, dont le mode d'action exact reste mal évalué.

CONGRÈS DE L'ARSEP : un point sur les avancées de la recherche

Le rendez-vous scientifique annuel de la Fondation pour l'Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques a eu lieu les 12 et 13 mai 2011 à Paris. Ce 20^{ème} Congrès de l'ARSEP a permis de rassembler environ 250 participants, français et européens dont beaucoup de jeunes chercheurs, qui ont ainsi pu partager leurs résultats les plus récents. Il fut aussi l'occasion de faire un point sur les avancées de la recherche fondamentale et clinique sur la sclérose en plaques (SEP), par exemple l'arrivée en clinique de nouveaux traitements – anticorps monoclonaux, nouveaux immunosuppresseurs ou immunomodulateurs – et les progrès de la communauté scientifique internationale vers une approche thérapeutique personnalisée de la SEP. Une recherche de biomarqueurs précoces de la maladie (dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang) est notamment en cours afin de prédire l'évolution de la SEP.

> Pour mémoire, la sclérose en plaques touche 80 000 personnes en France et 2 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.

> Créée en avril 2010 et issue de l'ARSEP, la Fondation ARSEP (reconnue d'utilité publique) s'attache à promouvoir et soutenir les équipes de recherche qui étudient la sclérose en plaques, et à informer le public sur les avancées médicales, thérapeutiques et scientifiques.



LCL ET LA FRC RENOUVELLENT AVEC SUCCÈS L'OPÉRATION « TOUS À ROLLERS »

Forts de la réussite de la randonnée organisée à Paris en octobre 2010 – avec 3 000 patineurs néophytes ou confirmés – LCL et la FRC ont décidé de reconduire l'événement en 2011 dans cinq grandes villes. Ces randonnées urbaines permettent, dans un cadre convivial et ludique, de sensibiliser les publics les plus jeunes aux maladies neurologiques.



LCL et la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau se sont de nouveau associés dans le cadre du neurodon, en organisant des randonnées urbaines en rollers. Partenaire de la FRC depuis sa création, LCL apporte son soutien financier à l'organisation de ces opérations grand public.

La Fédération Française de Roller Skating, à travers les associations « AIR Roller », « Roulez Rose » et « Rollers & Coquillages », a également apporté son soutien lors des manifestations du 5 juin à Bordeaux et Toulouse, et du 19 juin à Paris. Les associations de rollers locales ont ainsi

accueilli de nombreux participants de tous âges et de tous niveaux pour exercer gratuitement cette activité accessible et ludique.

Grâce à la présence d'un stand neurodon, des bénévoles ont pris part à ces opérations pour distribuer des T-shirts aux participants et pour sensibiliser une population touchée de plus en plus jeune, directement ou indirectement par les maladies neurologiques.

L'affluence était encore au rendez-vous : plusieurs centaines de participants avaient répondu à l'appel à Bordeaux et Toulouse, et ils étaient près de 3 000 à Paris !

Remue-méninges à Paris !



Du 26 au 29 mai 2011, la FRC a participé au 12^{ème} Salon de la Culture et des Jeux Mathématiques, organisé par le Comité International des Jeux Mathématiques

(CIJM) à l'université Pierre et Marie Curie de Paris. Parce que la culture et le jeu font appel à la mémoire et à la réflexion, la FRC a tenu un stand neurodon pour sensibiliser le grand public et inviter les visiteurs à tester leurs capacités cérébrales via des animations, des jeux de logique et des illusions d'optique.

La recherche sur grand écran

En collaboration avec l'Université Paris I Panthéon Sorbonne, la FRC a confié à un groupe d'étudiants en Master 1 de cinéma, la réalisation de courts métrages sur le thème de la recherche sur le cerveau. Dix projets ont été réalisés sous la direction

de Frédéric Sojcher, directeur à l'université du Master Pro Ciné, et quatre d'entre eux ont été récompensés par un jury de professionnels, présidé par Bruno Cras, critique à Europe 1.



Marciac : le jazz aime le neurodon

Pour la deuxième année consécutive, le neurodon était présent au Festival Jazz in Marciac du 29 juillet au 15 août 2011. Considéré comme l'un des plus importants festivals de France, il accueille chaque année près de 200 000 mordus de jazz, autant de visiteurs potentiels pour le stand neurodon

de la FRC, qui a participé cette année à l'événement en proposant animations et activités ludiques sur la place centrale du village.

SAMEDI 1^{ER} OCTOBRE
Domaine de Chaumont-sur-Loire (41).

Conférence du Dr Isabelle Arnulf sur le rêve et vente aux enchères d'art contemporain par Me. Cornette de Saint-Cyr.
Lorient (56).

Régate « Voiles du Rotary Bretagne Sud », organisée au profit de la FRC, conférence d'un chercheur, animations, exposition et dîner de gala en clôture.

DIMANCHE 2 OCTOBRE
Thésée (41).

2^{ème} édition de la « Marche pour Quentin », organisée pour la recherche sur le cerveau par les parents et amis de Quentin.

VENDREDI 7 OCTOBRE
Montpellier (34).

Randonnée « Tous à rollers avec le neurodon », avec l'association « Roller in Montpellier ».

SAMEDI 8 OCTOBRE
Martignes (13).

Randonnée « Tous à rollers avec le neurodon », avec l'association « Roller Skating Martégat ».

DU 17 AU 21 OCTOBRE
Marseille (13).

Réunica : Conférences « fonctionnement du cerveau, mémoire, vieillissement et pathologies ». Journées sur le stress et sur la douleur. Présentation de l'exposition « le cerveau dans tous ses éclats ».

JEUDI 26 JANVIER 2012
France

Espoir en Tête : avant-première du film « Cheval de Guerre », réalisé par Steven Spielberg.

REJOIGNEZ-NOUS !
Vous avez envie d'agir et un peu de temps disponible ? N'hésitez pas à contacter la FRC et ses correspondants : toute aide est précieuse pour faire avancer la recherche sur le cerveau et contribuer au succès du neurodon !

Directeur de la publication
Arnaud Brunel
Rédacteur en chef
Elisabeth Ilinski

Conception & réalisation
La Machine à Ecrire
Direction artistique
Emmanuelle Le Danvic

Crédits photo
© Sebastian Kaulitzki - Fotolia.com.
© CNRS Photothèque, H. Raguét. DR.
Remerciements
Pr. Touchon, Pr. Nieoullon, C. Bernard, J. Caboche, F. Maingret, F. Viader, J.-P. Hodeau, A. Schwarz, H. Curvat, M. Zunino.



Newsletter
éditée par la FRC
9, avenue Percier
75008 Paris
Tél : 01 58 36 46 46
Fax : 01 40 61 01 44

neurodon.fr