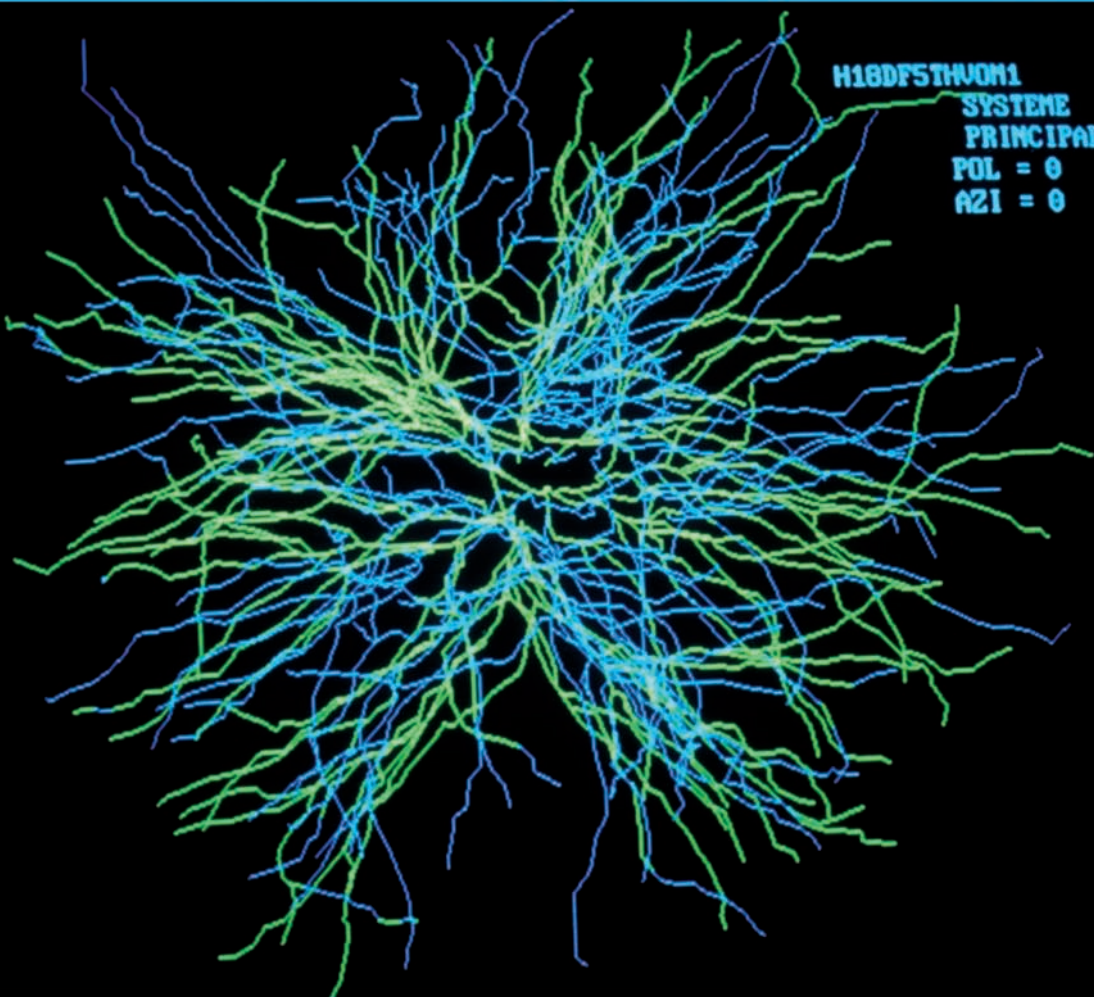


# Recherche en tête



La revue de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau



H18DF5THVOM1

SYSTEME  
PRINCIPAL  
POL = 0  
AZI = 0



Campagne nationale du 2007

neurodon

**L'Association France Alzheimer, la Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie, l'Association France Parkinson, l'Association pour la Recherche sur la Sclérose en Plaques et l'Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique sont les cinq institutions qui se sont fédérées pour créer une nouvelle dynamique autour de la recherche sur le cerveau. Récemment, France Huntington, Aramise (l'atrophie multisystématisée) et France AVC (accidents vasculaires cérébraux) les ont rejointes ; les motivations qui ont poussé ces différentes entités à s'unir sont triples :**

- développer une fertilisation croisée des recherches aujourd'hui sectorisées par pathologie ;
- se doter de moyens communs pour mieux remplir leurs missions d'aide à la recherche fondamentale et clinique et ainsi optimiser les ressources financières dédiées à la recherche;
- parler d'une seule voix et constituer un organe représentatif auprès des pouvoirs publics.

Cette union représente plus de 1,5 million de malades et concerne environ 6 millions de personnes qui constituent l'entourage proche des patients. Ce sont en effet près de 10% de la population française qui doivent aujourd'hui faire face à ces maladies et à leurs conséquences. La population ne cessant de vieillir, la prévalence

de ces maladies souvent liées à l'âge ne pourra a priori qu'augmenter. Il était donc grand temps qu'un mouvement de société de l'importance de ceux qui existent pour d'autres pathologies s'organise et se développe.

Ce mouvement, la FRC entend bien, après l'avoir initié, le soutenir et le faire vivre en lui donnant les moyens de ses ambitions.

La dynamique de la FRC est soutenue par ses partenaires et notamment par les clubs Rotary de France qui une fois de plus cette année apportent leur dynamisme et leur efficacité à son action. Qu'ils soient ici remerciés de même que nos parrains et nos donateurs, de plus en plus nombreux à nos côtés et sans lesquels rien ne serait possible.

# S o m m a i r e

<b>3</b>	<b>Éditorial du président</b>
<b>4-6</b>	<b>Actualité de la FRC - Pr Etienne Hirsch</b>
<b>7-8</b>	<b>Parole donnée au Pr Baulieu</b>
<b>9</b>	<b>L'engagement de notre parrain</b>
<b>10-11</b>	<b>Comptes 2005</b>
<b>12-13</b>	<b>Point de vue d'un clinicien - Pr Jacques Touchon</b>
<b>14-16</b>	<b>Point de vue d'un imageur - Pr Mathieu Ceccaldi</b>
<b>17</b>	<b>Fondation EDF</b>
<b>18-19</b>	<b>ROTARY</b>
<b>20</b>	<b>Sociétés savantes partenaires</b>
<b>21</b>	<b>Sanofi-aventis</b>
<b>23-25</b>	<b>Dons en action</b>
<b>26</b>	<b>Campagne du Neurodon 2007</b>
<b>27</b>	<b>Les parrains</b>

**RECHERCHE EN TÊTE** – Revue conçue et éditée par la FRC

9 avenue Percier – 75008 PARIS – Tél. 01 58 36 46 46 – Fax. 01 40 61 01 44 – www.frc.asso.fr

Directeur de la publication / Rédaction : Elisabeth Ilinski

Système graphique : CTERRIBLE!

**Couverture** : Reconstitution en trois dimensions de neurone du thalamus humain. J. YELNIK (INSERM)

**Remerciements** : Dr SCHULLER, Robert VEDEL, Michel DEPARDIEU et Eric DEHAUSSE

## ÉDITORIAL DU PRÉSIDENT

**LA FRC ENTRE DANS SA SEPTIEME ANNEE.** Créée par les cinq associations et fondations reconnues d'utilité publique qui se préoccupent du sort des personnes atteintes d'une des principales maladies neurologiques suivantes : sclérose en plaques (ARSEP et NAFSEP), maladie de Parkinson (France Parkinson), maladie d'Alzheimer (France Alzheimer), épilepsie (Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie) et sclérose latérale amyotrophique (ARSLA), la fédération s'est associée depuis peu à France Huntington, Aramise (atrophie multisystématisée) et France AVC (accidents vasculaires cérébraux).

Pour prévenir et guérir ces maladies, il faut comprendre ; d'où l'importance de la recherche fondamentale mais aussi clinique afin de soulager les patients. Parce que l'union fait la force, pour que le grand public soit davantage sensibilisé à l'ensemble de ces maladies neurologiques qui touchent un million et demi de personnes, parce que la recherche sur ces pathologies peut bénéficier d'un effet de masse et de l'existence de thèmes communs à plusieurs d'entre elles, **nous avons décidé il y a cinq ans de regrouper nos moyens et une fois par an d'animer une journée nationale pour la recherche sur le cerveau sous le label de Neurodon.**

**Le bilan de ces premières années est très largement positif, puisque les sommes collectées sont passées de quelques dizaines de milliers d'euros à plus de deux millions en 2006.**

Grâce à la générosité du grand public, au soutien de nos partenaires et tout particulièrement des rotariens qui font preuve d'un remarquable dynamisme, **126 subventions ont été attribuées à des équipes de chercheurs depuis la création de la FRC**, principalement sur des thèmes transversaux permettant une fertilisation croisée des recherches.

Comment ne pas souhaiter que la recherche s'accroisse sur la quintessence du corps humain qui nous permet de penser, de marcher, d'aimer, de concevoir, d'imaginer... Il est clair que les recherches encouragées par la FRC permettront d'affiner la connaissance de notre organe le plus noble. Chaque association ou fondation a sa vocation, ses structures, ses bénévoles, son conseil scientifique et sa façon de répondre aux malades et à leur entourage. La Fédération doit assurer une transversalité dans la recherche, souhaitée par de nombreux chercheurs, un meilleur dialogue entre cliniciens et chercheurs fondamentalistes, entre chercheurs de différentes spécialités.

**Ce mouvement, la FRC entend bien le soutenir et lui assurer les moyens de son ambition : celle d'une grande cause nationale.** Celle de l'ouverture d'une fenêtre sur le cerveau et de la lutte contre tous les dysfonctionnements neurologiques et même un jour psychiatriques.



> **Bernard Esambert**

Président du Conseil  
d'Administration de la FRC

# ACTUALITÉ

## COMPRENDRE LA VIE, LE VIEILLISSEMENT ET LA MORT DES NEURONES



© DR

PR ETIENNE HIRSCH,

PRÉSIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DE LA FRC  
ET PRÉSIDENT DE LA COMMISSION SCIENTIFIQUE  
SPÉCIALISÉE DES NEUROSCIENCES À L'INSERM  
INSERM U.679-PARIS

■ Pour cette année, le thème principal de la campagne d'information du Neurodon concerne le vieillissement et la mort des cellules nerveuses. Par définition même, comme pour tout organisme, le vieillissement cérébral débute à la naissance et est caractérisé par un déclin progressif des capacités fonctionnelles des neurones, voire par leur mort. Tous ces phénomènes sont-ils pour autant négatifs? NON, pas tous, et c'est la raison pour laquelle il faut mieux comprendre les mécanismes qui gouvernent la vie et la mort des neurones.

■ **La première ébauche du système nerveux apparaît chez l'homme trois semaines après la conception et ce sont 100 000 milliards de neurones qui constituent le cerveau à la naissance.** Toutefois, tous ces neurones ne sont pas fonctionnels car ils n'ont pas tous trouvé une cible et un grand nombre d'entre eux sera éliminé car ils sont en surnombre. Cette mort neuronale est donc bénéfique

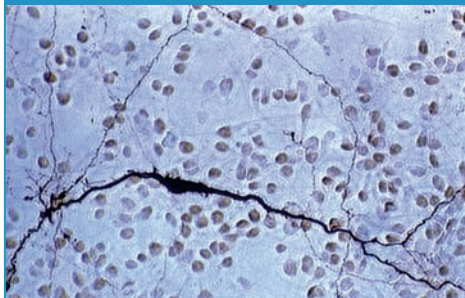
car elle participe au développement normal du cerveau. En parallèle, et dès cinq mois de gestation, certains neurones sont entourés d'une gaine, appelée myéline, qui permet de conduire l'influx électrique. Par la suite les connexions entre les neurones qui constituent les synapses, vont se développer pour former des réseaux de neurones de

*“ Pour cette année, le thème principal de la campagne d'information du Neurodon concerne le vieillissement et la mort des cellules nerveuses. ”*

plus en plus efficaces. Ces deux phénomènes sont essentiels au fonctionnement harmonieux du système nerveux qui continue de se modifier en permanence tout au cours de la vie et c'est ce que l'on appelle la plasticité céré-

brale. Cette plasticité autorise la réorganisation des connections nerveuses ce qui nous permet, par exemple, d'apprendre de nouveaux comportements ou de stocker des informations en mémoire. Ce sont aussi ces phénomènes de plasticité cérébrale qui permettent de récupérer, au moins partiellement, certaines fonctions après un accident vasculaire cérébral. Toutefois, le programme

**Fort grossissement d'un neurone dopaminergique en culture qui provient de mésencéphale embryonnaire de rat.** La cellule dopaminergique est mise en évidence par immunocytochimie de l'enzyme tyrosine hydroxylase. Les cellules légèrement brunes sont des cellules non dopaminergiques.



© P. MICHEL - INSERM

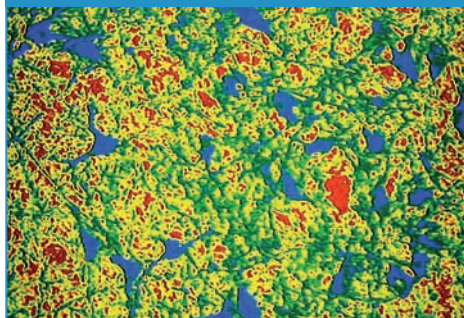
associé au développement est très complexe et le moindre grain de sable peut enrayer la machine. Ainsi, une mauvaise connexion entre les neurones ou une mort neuronale trop importante peut conduire à des maladies neurologiques du développement. Une activité électrique inappropriée provoque des crises d'épilepsie associées à une plasticité nerveuse anormale voire une mort neuronale. Une atteinte de la myéline est à l'origine de la sclérose en plaques...

➤ **C'est vers 20 ans que le cerveau est mature et que le vieillissement cérébral débute vraiment.** Il se caractérise par un dysfonctionnement progressif qui conduit dans les cas extrêmes aux troubles de mémoire ou au ralentissement du mouvement observé chez le sujet âgé. Pendant longtemps on a pensé que le vieillissement du cerveau était associé à une mort neuronale (le poids du cerveau diminuant avec l'âge). Cette hypothèse pourrait être lourde de conséquence car contrairement à la plupart des autres cellules de l'organisme

lorsqu'un neurone dégénère dans le cerveau, il n'est pas remplacé. En effet, sauf dans quelques régions du cerveau, le stock de neurones est fixe dès la naissance. Cela explique pourquoi il est particulièrement important de lutter contre la mort neuronale. Toutefois, au cours des dix dernières années, les chercheurs ont pu montrer que le vieillissement normal n'est pas associé à une mort neuronale. Il s'agit uniquement d'une diminution des capacités fonctionnelles des cellules nerveuses qui perdent des connexions et deviennent "rabougries". Cela suscite de grands espoirs pour lutter contre la perte d'autonomie liée uniquement à l'âge. Les pistes de recherche envisagées consistent, entre autres, à identifier des facteurs neurotrophiques (l'engrais des neurones) permettant à ceux-ci de retrouver une activité normale.

➤ **Si au cours du vieillissement normal, les neurones ne meurent pas, tel n'est pas le cas dans les pathologies neurodégénératives** (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, maladie de Huntington,...).

**Image en pseudo-couleur des neurones dopaminergiques dans la substantia nigra humaine.**



© E. HIRSCH - INSERM

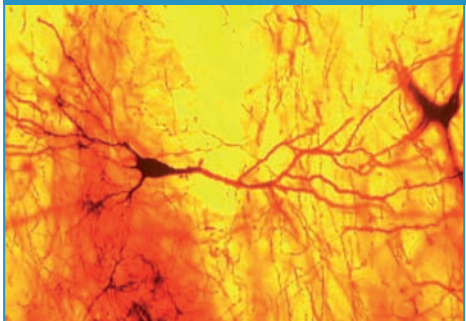
**“ Ces travaux, qui aboutissent à l’identification de nouvelles cibles thérapeutiques, ont été rendus possible grâce à l’utilisation de modèles expérimentaux qui miment les maladies. ”**

Certaines d’entre elles sont d’ailleurs plus particulièrement associées au vieillissement comme la maladie de Parkinson ou la maladie d’Alzheimer. En effet, ces pathologies dont le nombre de personnes atteintes augmente avec l’âge, sont caractérisées par une destruction neuronale lente et progressive qui touche des régions spécifiques du cerveau. Ainsi, un challenge pour les chercheurs consiste à comprendre l’origine de la mort des neurones dans les maladies associées au vieillissement. Les principales hypothèses de travail concernent le stress oxydatif, l’accumulation de déchets cellulaires qui ne sont pas évacués (accumulation de protéines) et une dysfonction de la centrale énergétique des cellules situées dans les mitochondries.

➤ **C’est pour toutes ces raisons que les travaux de recherche financés par la FRC s’attachent à comprendre la mise en place, le développement et le vieillissement du cerveau, car pour trouver de nouveaux médicaments il faut mieux comprendre l’organisation normale du cerveau et comment les cellules nerveuses vieillissent et meurent.** Ces travaux, qui aboutissent à l’identification de nouvelles cibles thérapeutiques, ont été rendus possibles

grâce à l’utilisation de modèles expérimentaux qui “miment” les maladies. Il convient, désormais, de transformer cet essai en testant directement l’efficacité de nouveaux médicaments chez l’Homme. Cela est très urgent car les maladies neurologiques constituent non seulement un problème préoccupant pour les malades qui en souffrent et leur entourage mais aussi un réel problème de santé publique. Si l’espérance de vie a augmenté de manière considérable au cours des dernières années, encore faut-il que ces années gagnées sur la mort puissent permettre à nos concitoyens d’avoir une bonne qualité de vie. Le conseil scientifique de la FRC sera particulièrement vigilant à ce que des travaux de recherche soient développés dans ce sens. Toutefois, cette recherche est très coûteuse et la communauté des neurobiologistes et des neurologues est persuadée que seul un grand élan du public permettra de repousser les frontières de nos connaissances et d’améliorer par là même la qualité de vie des malades et des personnes âgées ■

**Neurone pyramidal à double panache de la corne d’Ammon, coloration de Golgi.**



© P. DERER - INSERM

## « MARQUER LE DESTIN DE L'HOMME »



**Pr ETIENNE BAULIEU,**

ANCIEN PRÉSIDENT DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES,  
PROFESSEUR HONORAIRE AU COLLÈGE DE FRANCE,  
CHERCHEUR INSERM

U 788 LE KREMLIN-BICÊTRE

© DR

➤ **Quel bouleversement silencieux ! L'augmentation de l'espérance de la vie humaine ne semble pas se ralentir, et on prévoit que près de 50 % des enfants nés depuis le début du siècle atteindront 100 ans, dans les deux sexes, qu'ils habitent dans les pays en développement où dans nos régions économiquement avancées.** Alors que l'on estime déjà à plus d'une sur cinq les personnes de 85 ans frappées par la maladie d'Alzheimer et que la fréquence de l'affection augmente avec l'âge, alors également que les « *petites* » difficultés de mémoire et d'expression affectent beaucoup de ceux qui dépassent 70 ans, faut-il désespérer d'un avenir réussi pour l'humanité ?

➤ **On comprend très, trop facilement, le désastre éventuel sur tous les plans, personnel, familial, économique et social.** Sans négliger les autres dégradations possibles de l'organisme, et même en les étudiant conjointement, n'est-il pas important de concentrer une fraction importante de la recherche biomédicale sur les paramètres du « *vieillissement des cellules cérébrales et ses conséquences* », comme le propose ce numéro de « *Recherche en tête* » ?

➤ **Où en sommes-nous ?** A la fois pas très avancés, mais pourtant sur des pistes

nombreuses, nouvelles, qui doivent en quelques années permettre de sérieux progrès sur les plans préventifs et thérapeutiques. Des observations intéressantes et optimisantes ont été faites au cours des deux dernières décennies. Il semble de mieux en mieux établi que l'involution cérébrale, irrémédiable, longtemps attribuée à une perte massive et irréparable des neurones, soit un concept excessivement pessimiste que viennent contredire les comptages plus précis des cellules nerveuses dans plusieurs parties du cerveau, la persistance de cellules qui peuvent encore se différencier en neurones, astrocytes et oligodendrocytes, et la réactivation de la mémoire à l'aide de régulateurs stéroïdiens devenus déficitaires avec l'âge. Les méthodes d'imagerie, les études génétiques à l'aide des « *microarrays* » l'apport essentiel de l'informatique pour mettre en évidence des phénomènes nombreux et intriqués, tout concourt à mieux comprendre le vieillissement « *normal* » du cerveau et les maladies neurodégénératives.

➤ **Mais il reste beaucoup à faire, et les modifications de l'« *humeur* » de type dépressif ou anxiogène, le ralentissement des activités motrices, et certains déficits**

**oculaires, auditifs et de l'équilibre sont actuellement loin de pouvoir être significativement traités.** On sait aussi que l'évaluation des traitements sera longue et obligatoirement onéreuse. Nos concitoyens ne sont pas souvent optimistes, et l'isolement, la solitude, la dépendance, les risques d'accidents, tout explique l'hésitation et même la réticence à profiter de l'accroissement de la longévité, surtout si les conditions sociales sont précaires.

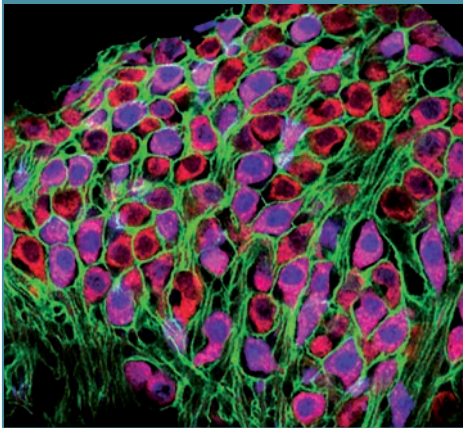
➤ **Le fonctionnement du système nerveux ne dépend pas seulement de celui des neurones et de leurs synapses.** Les cellules gliales ne jouent pas un simple rôle protecteur – déjà complexe en lui-même. Elles réagissent beaucoup à l'environnement biologique de l'ensemble de l'organisme et produisent des peptides et des stéroïdes régulateurs, modifiant la myélinogénèse et les réponses de toutes les cellules du système nerveux aux processus immunitaires, inflammatoires,

etc. de l'organisme. La glie, mais aussi les dysfonctionnements circulatoires mettent en place les influences du métabolisme général sur le fonctionnement des neurones. Celui-ci dépend certainement du patrimoine génétique de l'individu – et de ses défauts éventuels comme le montrent, par exemple, plusieurs maladies neurologiques bien définies, qui sont de bons modèles car elles dépendent d'un gène dominant. L'activité cérébrale est également dépendante des caractères structurels particuliers des cellules nerveuses (par exemple l'importance des microtubules pour la synthèse et le fonctionnement des dendrites), et encore de l'« état général » où s'inscrivent le fonctionnement cardiovasculaire, celui des hormones, le métabolisme du cholestérol et des lipides, l'activité physique générale, les composantes de l'alimentation et les troubles du comportement (les addictions de toutes sortes).

➤ **Comprendre le vieillissement du cerveau suppose un immense effort de recherches faisant appel à la génétique, à la biologie moléculaire et cellulaire générale et spécifique, à l'imagerie, à l'étude de l'environnement physique et social.** Il faut intégrer toutes ces données pour en analyser les étapes, en mesurer les conséquences, puis les pallier. Telle est l'immense tâche de coordination à laquelle la FRC s'est adonnée.

➤ **Le maintien en bonne santé cérébrale de la dernière partie de la vie humaine, prolongée et active pour un très grand nombre, sera peut-être une des caractéristiques les plus importantes du siècle qui commence.** C'est l'enjeu d'un effort de recherche vraiment urgent par lequel notre génération pourrait marquer le destin de l'homme ■

**Neurones du ganglion cochléaire.** Ce ganglion contient les neurones qui relaient les informations auditives.





© DR

**CHRISTOPHE MALAVOY,**  
PARRAIN DE LA FRC

**“ Mon engagement auprès de la FRC exprime mon attachement à la citoyenneté, la responsabilité et la solidarité. ”**

■ *Mon engagement auprès de la FRC est un acte citoyen. Si la société dans laquelle nous vivons nous accorde des droits, je pense qu'elle génère aussi des devoirs celui de participer à la construction d'une vie meilleure pour nos concitoyens et qui plus est pour les générations futures. Et la recherche sur le cerveau me paraît incarner toute l'espérance d'un monde mieux maîtrisé et mieux compris. Trop souvent la souffrance liée aux différentes pathologies du cerveau est une souffrance mal connue et incomprise. Les dépendances physiques et morales dans lesquelles vivent les personnes touchées par ces pathologies et pour lesquelles la science n'apporte encore que trop peu de réponses m'apparaissent comme une douleur supplémentaire. Les malades ont besoin de*

*traitements mais également de réponses qui les éclairent sur la maladie qui les touche, sur son évolution et sur ses conséquences. Plus la recherche scientifique avancera dans la connaissance de ces maladies, mieux serons-nous à même de les prévenir et de les guérir. Les progrès réalisés à ce jour sont très encourageants et autorisent à envisager l'avenir avec confiance et espoir. Mon engagement est très simple: il consiste à faire partager au plus grand nombre ma conviction que plus nous serons nombreux à soutenir la recherche en neurosciences plus l'avenir de notre société et celui de nos enfants sera protégé. L'augmentation des sommes collectées qui ont représenté près de deux millions d'euros en 2006 est un formidable argument pour convaincre un maximum de personnes de venir rejoindre les bénévoles et les partenaires qui se mobilisent chaque année pour la campagne nationale du Neurodon.*

## SON ACTUALITÉ

Christophe Malavoy a offert le 18 décembre 2006 aux partenaires de la FRC le privilège d'assister en avant-première à la projection du film qu'il a adapté et réalisé pour le cinéma d'après une pièce de J.-C. Grumber: « Zone libre » et qui est sorti en salle fin janvier 2007. Une émouvante



© DR

histoire inspirée de faits réels qui raconte la vie d'un paysan et de sa bru qui prennent tous les risques pour cacher pendant deux années d'occupation une famille juive qui fuit les rafles parisiennes. Avec de remarquables interprètes (M. Seignier, J-P Roussillon, T. Chelton et J. Abelansiki) et de superbes images, toute la sensibilité de Christophe Malavoy s'exprime dans ce magnifique hymne à la vie dont l'humour et la tendresse ne sont pas exclus malgré la gravité du thème.

Christophe Malavoy poursuit par ailleurs la tournée de la pièce de Sacha Guitry « *N'écoutez pas, Mesdames* », en compagnie de Marie-France Pisier.

*Ensemble nous poursuivrons donc en 2007 les efforts de ces dernières années pour étendre la portée du Neurodon.*

*Afin que les malades mais également les personnes de leur entourage, familles et proches, se sentent mieux compris et mieux considérés par la société, faisons connaître autour de nous la FRC et le Neurodon. Nous sommes tous concernés, nous devons tous nous sentir concernés! Citoyenneté, responsabilité, solidarité sont des valeurs auxquelles je suis personnellement profondément attaché et dont je sais que nous les partageons ■*

# Comptes 2005

## COMPTE D'EMPLOI ANNUEL DES RESSOURCES (en euros)

### → RESSOURCES

<b>FONDS PRIVÉS</b>	<b>2 012 421</b>
Générosité du public	1 946 659
Dons manuels collecte publique	601 534
Dons manuels collecte mécénat d'entreprises	633 790
Dons en nature	-
Legs	45 735
Report de ressources affectées à la recherche	665 600
Autres ressources privées	65 762
Subventions actions	65 000
Participations, cotisations et divers	762
<b>FONDS PUBLICS ET ASSIMILÉS</b>	<b>0</b>
Prix de journée et dotation globale des établissements	
Subventions de l'Etat et des collectivités & divers	
<b>AUTRES PRODUITS</b>	<b>20 590</b>
Produits financiers	20 476
Produits exceptionnels et reprises de provisions	114
<b>&gt;&gt; TOTAL DES RESSOURCES</b>	<b>2 033 011</b>

### → EMPLOIS

<b>MISSIONS SOCIALES</b>	<b>1 734 275</b>
Projets de recherche	630 000
Rétrocession aux associations fondatrices (pour la recherche)	180 460
Subventions accordées	10 000
Actions sensibilisation jeunesse	56 258
Ressources affectées à la recherche restant à utiliser	857 557
<b>COÛTS DIRECTS D'APPEL À LA GÉNÉROSITÉ DU PUBLIC</b>	<b>175 167</b>
Frais de campagne	157 302
Frais de traitement des dons	17 865
<b>FONCTIONNEMENT DE LA FRC</b>	<b>123 568</b>
Salaires et charges	78 357
Achats de biens et services	44 178
Impôts et taxes	272
Charges diverses de gestion courante	57
Dotations aux amortissements	704
<b>&gt;&gt; TOTAL DES EMPLOIS</b>	<b>2 033 011</b>

## FONCTIONNEMENT DE LA FRC

■ **Les ressources de la FRC proviennent essentiellement de la générosité du public dans le cadre du Neurodon, et du mécénat qui a pris une ampleur particulière en 2005 à travers le Rotary.** Il s'y ajoute, pour de faibles montants, des subventions privées affectées au financement d'opérations ponctuelles et des produits financiers issus du placement de la trésorerie générée par le décalage entre la collecte des ressources et leur utilisation effective. La FRC ne bénéficie d'aucun concours financier de l'Etat.

➤ **Les « Missions sociales » correspondent fondamentalement au financement de la recherche sur le cerveau et ses pathologies.**

➤ Celle-ci est effectuée pour la plus large part à travers des subventions accordées directement à des équipes de recherche, à la suite d'un ou plusieurs appels d'offres, en fonction de la nature des ressources recueillies, les dossiers étant dans tous les cas évalués par le Comité Scientifique de la FRC. **Le décalage entre la collecte et l'octroi des subventions se traduit par un mécanisme de mise en report des ressources, puis de reprises, qui s'enchaînent d'un exercice sur l'autre, comme l'illustre le compte d'emploi ci-joint.**

➤ Pour une moindre part, le financement de la recherche est assuré, indirectement, par la rétrocession d'une fraction de la

collecte publique organisée par la FRC à ses associations membres, qui les consacrent aux recherches sur les pathologies ressortant de leur champ d'action.

➤ **Les frais de campagne et de sensibilisation du public exposés par la FRC ne représentent qu'un montant relativement restreint au regard de l'ensemble des fonds collectés. L'organisation de la collecte bénéficie de façon croissante du concours de bénévoles tandis qu'un certain nombre de prestations, en particulier des actions de communication, sont directement couvertes par des mécènes.**

➤ Les frais de fonctionnement demeurent eux-mêmes limités, avec un effectif limité à trois salariés à temps partiel, tandis que la FRC bénéficie d'un hébergement dans des bureaux mis à sa disposition.

➤ Les comptes de la FRC sont audités chaque année par le Commissaire aux comptes et transmis à la préfecture de Paris, comme le veut la loi.

➤ **La FRC joue ainsi un rôle de plus en plus significatif dans le financement de la recherche scientifique ■**

*Les comptes 2006 ne sont pas finalisés au moment de l'impression de la revue FRC. Ils vous seront présentés dans notre prochaine revue.*

## POINT DE VUE D'UN CLINICIEN

### Les enjeux de la recherche sur le vieillissement des cellules cérébrales



© DR

**PR JACQUES TOUCHON,**

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS, PRATICIEN HOSPITALIER,  
CHEF DU SERVICE DE NEUROLOGIE HÔPITAL GUI CHAULIAC,  
DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

#### ■ DIAGNOSTIC PRÉ-CLINIQUE, RALENTISSEMENT DU PROCESSUS DE VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE NEURONAL, MISE AU POINT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS, TELS SONT LES ENJEUX DE LA RECHERCHE SUR LE VIEILLISSEMENT DES CELLULES CÉRÉBRALES.

Le vieillissement va modifier et le plus souvent altérer le fonctionnement de notre organisme. Le cerveau n'échappe pas aux effets de l'avancée en âge. Mais il est difficile de définir ce que pourrait être un vieillissement cérébral normal et la limite entre normal et pathologique est dans ce domaine plus difficile à définir que dans d'autres. Les séquelles des agressions cérébrales quelle que soit leur nature (toxique, traumatique, vasculaire...) se font de plus en

plus précises. Par ailleurs, les différents types de processus dégénératif, au premier rang desquels le processus Alzheimer, va être favorisé par le vieillissement. Ainsi, la prévalence de la maladie d'Alzheimer augmente avec

*“ Un véritable défi est donc lancé aux chercheurs en Neurosciences, quelle que soit leur activité, qu'ils soient épidémiologistes, cliniciens, fondamentalistes... ”*

l'âge et même si des sujets relativement jeunes peuvent être touchés, il s'agit essentiellement d'une maladie du sujet âgé. La progression considérable de l'espérance de vie dans les pays occidentaux rend compte de l'aspect « *pseudo-épidémique* » de cette pathologie cérébrale. On peut estimer que le nombre de sujets atteints en France est de l'ordre de 800 000 dont la maladie d'Alzheimer représente la cause la plus fréquente. L'incidence de cette affection double tous les 5 ans et chaque année près de 150 000 nouveaux cas apparaissent. Cette maladie est déjà un problème majeur de santé publique et la situation ne peut que s'aggraver si aucun traitement préventif ou cura-

tif n'est découvert dans les 10 années qui viennent. Un véritable défi est donc lancé aux chercheurs en Neurosciences, quelle que soit leur activité, qu'ils soient épidémiologistes, cliniciens, fondamentalistes...

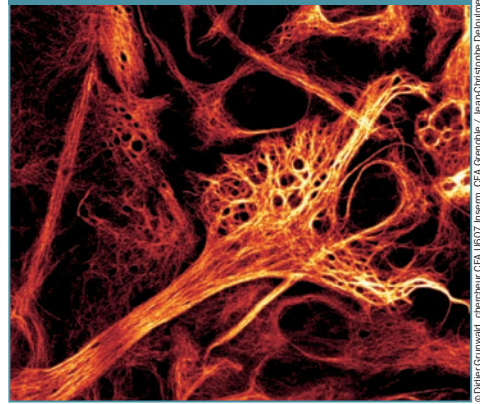
➤ **Toutefois, les mécanismes physiopathologiques sont de mieux en mieux connus et laissent espérer des progrès significatifs en matière thérapeutique.** Dès 1906, Aloïs Alzheimer avait décrit les deux lésions, la plaque sénile ou neuritique (lésion extra-neuronale) et la dégénérescence neurofibrillaire (lésion intraneuronale) qui sont toujours actuellement retenues comme caractéristiques de cette affection. La plaque sénile est constituée principalement d'une protéine anormale, la protéine bêta-amyloïde Abéta42.

➤ **La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) est, elle, une lésion intraneuronale correspondant à l'accumulation de fibrilles, sous la forme de paires de filaments appariés en hélice (PHF).**

➤ Les difficultés techniques et éthiques liées à la ponction lombaire ont stimulé la recherche pour trouver au niveau du plasma des marqueurs d'Alzheimer. **Tout récemment, une équipe a isolé deux protéines (le facteur H et l'alpha2macroglobuline) qui pourraient être des marqueurs intéressants avec pour l'instant une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 60 %.** L'intérêt de la mesure de la protéine bêta-amyloïde plasmatique est également discuté.

➤ Quoi qu'il en soit, la recherche de marqueurs d'imagerie ou biologiques facilement

Cellules gliales (astrocytes).



© SHIRAZI, C. / Getty Images, CEA, INSERM, Institut de Gériatrie / Jean-Christophe Debarre, chercheur Inserm, ENI, Océa, Inserm, CEA, Génomique.

accessibles et adaptés à la pratique médicale courante est une exigence car il importerait de faire le diagnostic de la maladie d'Alzheimer non seulement au stade précoce mais aussi au stade préclinique. En effet, des stratégies visant à ralentir, voire à bloquer le processus Alzheimer sont actuellement à l'étude. **En matière de ralentissement du processus, les études d'intervention telles que l'étude GuidAge en France, en cours ou à venir, surtout si elles associent plusieurs interventions (antioxydants, oméga3, stimulation cognitive...) auront peut être des retombées positives.** Mais surtout, l'espoir soulevé par des médicaments actuellement à l'étude visant à bloquer le développement des dépôts de protéine bêta-amyloïde n'est pas négligeable (immunisation anti-amyloïdes en particulier). Si la voie des « anti-amyloïdes » est actuellement bien explorée, il importe maintenant de s'intéresser également à des médicaments « anti-DNF » ■

*« Si la voie des « anti-amyloïdes » est actuellement bien explorée, il importe maintenant de s'intéresser également à des médicaments « anti-DNF ». »*

## POINT DE VUE D'UN IMAGEUR

### Les nouvelles technologies au service du diagnostic



Pr Mathieu CECCALDI,

CHEF DU SERVICE DE NEUROLOGIE ET DE NEUROPSYCHOLOGIE,  
CHU DE LA TIMONE

INSERM U 751, UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE 2

© DR

- LA MORPHOLOGIE DU CERVEAU SE MODIFIE-T-ELLE AVEC L'ÂGE ?
- Y-A-T-IL DES RÉGIONS OU DES SYSTÈMES PLUS SENSIBLES QUE LES AUTRES À L'EFFET DU VIEILLISSEMENT ?
- L'ORGANISATION FONCTIONNELLE DU CERVEAU VIEILLISSANT SE DIFFÉRENCIE-T-ELLE DE CELLE DU CERVEAU D'UN ADULTE JEUNE ?
- PEUT-ON DÉFINIR DES LIMITES ENTRE LE VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE ET CELUI QUI DEVIENT PATHOLOGIQUE, DU FAIT DE L'INSTALLATION D'UNE MALADIE DÉGÉNÉRATIVE ?
- COMMENT LE CERVEAU RÉAGIT-IL À L'INSTALLATION D'UNE PATHOLOGIE DÉBUTANTE ?
- EXISTE-T-IL UNE CERTAINE PLASTICITÉ ?

*Autant de questions qui sont aujourd'hui à l'origine de multiples études d'imagerie cérébrale, d'autant plus nombreuses que le panel des techniques disponibles s'enrichit sans cesse. L'un des domaines les plus importants est celui de l'imagerie structurale, que permet de réaliser l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM).*

- Beaucoup de travaux portent sur la substance grise (SG) dont le volume est étudié soit par l'utilisation de mesures manuelles

portant sur des régions d'intérêt prédéfinies, soit par l'utilisation de mesures automatiques, réalisées sur des images segmentées, comme la morphométrie par VBM (Voxel Based Morphometry).

■ Ces études ont montré qu'il existait une diminution du volume global de la SG, mais que certaines régions – situées en particulier dans le lobe frontal et le lobe pariétal – étaient plus affectées par le vieillissement « *physiologique* » que d'autres, comme les structures temporales. La SG n'est pas la

**Figure 1** : Etude des régions temporales internes par IRM en haute résolution.  
(fh : formation hippocampique, cer : cortex entorhinal, cpr : cortex périrhinal)



seule à subir l'effet de l'âge qui affecte également la substance blanche, notamment les faisceaux d'axones connectant les aires corticales entre elles comme par exemple le corps calleux, la principale commissure interhémisphérique, dont la partie antérieure s'altérerait avec le vieillissement.

➤ **L'IRM fonctionnelle (IRMf) ou la Tomographie à Emission de Positons (PET) permettent quant à elles de mesurer les modifications hémodynamiques ou métaboliques reflétant l'activation corticale de sujets engagés dans une tâche cognitive spécifique.**

➤ **Certaines études réalisées avec ces techniques à forte résolution spatiale ainsi qu'avec d'autres méthodes à forte résolution temporelle (comme la Magnéto encéphalographie) suggèrent que le vieillissement s'accompagne d'une dédifférenciation fonctionnelle de systèmes neuraux spécialisés chez l'adulte jeune – notamment dans les domaines du langage, du traitement spatial et de la**

**mémoire – et d'une activité compensatoire impliquant en particulier le cortex préfrontaux.** Cette activité, témoignant de l'existence d'une certaine plasticité et d'une réorganisation fonctionnelle - à la fois en termes spatial et temporel - permettrait au cerveau vieillissant non pathologique de maintenir un bon niveau de performance cognitive malgré ses modifications biologiques.

➤ **Mais que se passe-t-il, quand une pathologie, associée au vieillissement, comme la maladie d'Alzheimer (MA), s'installe?** Comme on sait que l'une des lésions cardinales de la MA (les dégénérescences neurofibrillaires) apparaît initialement au niveau des structures temporales internes – le cortex entorhinal et l'hippocampe -, très impliquées dans les processus de mémoire, beaucoup de travaux cherchent à identifier un marqueur anatomique précoce de la MA en s'intéressant à la volumétrie de ces cortex, par le moyen de l'IRM (figure 1).

➤ **D'autres techniques, comme le PET au FDG qui mesure la distribution régionale du métabolisme du glucose ou le TEMP (tomographie d'émission monophotonique) qui fournit celle du débit sanguin,**

*“ L'IRM fonctionnelle (IRMf) ou la Tomographie à Emission de Positons (PET) permettent quant à elles de mesurer les modifications hémodynamiques ou métaboliques reflétant l'activation corticale de sujets engagés dans une tâche cognitive spécifique. ”*

permettent de mettre en évidence, chez des sujets à risque, le développement de la MA par des diminutions locales de l'activité cérébrale, avant même que l'atrophie du cortex correspondant ne devienne détectable.

➤ Ces techniques, couplées à la neuropsychologie, pourraient permettre d'identifier chez les sujets âgés présentant un déficit cognitif modéré ceux qui seraient déjà atteints de MA (figure 2).

➤ En outre, l'IRMf a permis de montrer que, très précocement, le cerveau de ces patients, présentant une MA à un stade « *prodromal* », développait une activité compensatoire particulièrement intense.

➤ Mais l'une des avancées les plus spectaculaires des dernières années dans ce domaine est l'émergence de techniques de visualisation « *directe* » et « *in vivo* » des lésions de la MA comme par exemple le PET scan au PIB (Pittsburgh Compound B), un ligand de la plaque amyloïde, dont la rétention est nettement augmentée chez des patients présentant une MA à un stade démentiel.

Figure 2 : IRM cérébrale du cortex temporal interne (hippocampe en rouge, cortex entorhinal en orange, cortex périrhinal en bleu)



© DR

➤ Nul doute que beaucoup de progrès seront encore faits en matière d'imagerie du vieillissement physiologique et pathologique du cerveau. Mais, s'il est tentant de « croire » à « ce qui se voit », gardons nous de négliger les autres méthodes d'étude - clinique, neuropsychologique, biologique – dans l'approche de ce phénomène extrêmement complexe et composite ■

## « VOYAGE AU CŒUR DU CERVEAU »

*Une exposition de trente-six clichés scientifiques représentant différents aspects du cerveau a été conçue en partenariat avec l'INSERM, Publicis Dialog et la FRC. Elle est réalisée avec le soutien de Sanofi-aventis et est appelée à circuler dans les régions.*

C'est une occasion exceptionnelle de présenter au grand public les avancées technologiques récentes qui permettent de mieux analyser et comprendre le fonctionnement des cellules cérébrales tout au long de leur vie et de le sensibiliser à l'importance capitale de la recherche scientifique transversale.

Des photos de l'exposition seront accessibles sur le site internet [www.neurodon.fr](http://www.neurodon.fr) et pourront être téléchargées pour organiser des manifestations menées dans le cadre de partenariats avec la FRC.

Pour en savoir plus sur les conditions d'accès, RDV sur le site internet [www.neurodon.fr](http://www.neurodon.fr) à partir du 1<sup>er</sup> février 2007.

# LA FONDATION ELECTRICITÉ DE FRANCE

## et la recherche sur le cerveau

■ **Ses liens privilégiés avec la société incitent le Groupe EDF à être présent et à agir utilement, au travers sa Fondation, dans de grands domaines porteurs d'énergie et d'espoir : la santé et la solidarité.**

**Le corps humain jusqu'au niveau cellulaire utilise l'électricité, produite par le cerveau, pour bouger, communiquer, en un mot « vivre ».** Tout dysfonctionnement de ce réseau de distribution d'électricité entraînant des pathologies lourdes et une dépendance du malade par rapport à son proche entourage, les progrès de la médecine du cerveau résulteront, en grande partie, d'une compréhension affinée du transport cérébral de l'électricité.

**Chaque avancée thérapeutique représente un inestimable enjeu tant social qu'humain.** L'importance du Cerveau souvent comparé à la centrale électrique du corps humain et le combat mené par le Groupe EDF contre la grande exclusion, ont conduit la Fondation EDF à soutenir la recherche sur les maladies neurologiques et à encourager des travaux permettant de rendre moins dépendantes ces personnes handicapées. Là encore l'entreprise met à la disposition de la société les compétences métiers de ses services médicaux, de sa recherche et développement, pour participer à des études épidémiologiques, trouver des réponses aux problèmes des

*“ Chaque avancée thérapeutique représente un inestimable enjeu tant social qu'humain. ”*

personnes dépendantes et améliorer leur relation à leur environnement.

**Le Neurodon mobilise tout particulièrement les salariés EDF du grand-ouest grâce à l'engagement de ses délégations régionales.** Nombre d'hommes et de femmes, animés par l'esprit de solidarité, offrent avec enthousiasme leurs compétences et leur temps pour cette action solidaire. Autre initiative originale portée par le grand-ouest avec la collaboration des Associations des Parcs et Jardins : *« Jardins Ouverts : quand les jardins invitent à la solidarité »* avec l'ouverture exceptionnelle d'une centaine de jardins au bénéfice du Neurodon.

**Ce magnifique élan de fraternité contre ces terribles maladies invalidantes témoigne ainsi des valeurs de solidarité,** de respect de la personne et de citoyenneté qui guident les choix de la Fondation EDF dans la lutte contre la grande exclusion qu'elle soit physique, économique ou sociale ■



# SANTÉ, SOLIDARITÉ :

## EN FRANCE ET DANS LE MONDE, LE ROTARY S'ENGAGE



■ *Depuis des décennies, la lutte contre les pandémies, le soutien à la recherche scientifique, la lutte contre la pauvreté constituent les axes privilégiés des actions des Clubs Rotary.*

*En 2005, le Rotary s'était mobilisé autour de la FRC et avait mené une action nationale d'envergure au profit de la recherche sur les maladies du cerveau, tout en poursuivant le développement de programmes mondiaux portés par la Fondation Rotary.*

### EN 2007 : OPÉRATION « ESPOIR EN TÊTE »

Les Rotariens ont une nouvelle fois organisé une vaste opération nationale intitulée « *ESPOIR en TÊTE* », des-



tinée à lever des fonds pour la recherche sur le cerveau, le 23 janvier 2007.

Elle aura permis à plusieurs milliers de spectateurs de découvrir en avant-première le film « *MOLIERE ou le Comédien Malgré Lui* » de Laurent Tirard. Romain Duris, Ludivine Sagnier, Fabrice Lucchini et Laura Morante, pour ne citer qu'eux, sont en tout point remarquables.

Les Rotariens devaient vendre le plus grand nombre possible de places de cinéma

à 15 euros. Sur ces 15 euros, 8 euros seront consacrés au financement de projets de recherche sélectionnés par le Conseil scientifique de la FRC.

Chaque club rotarien était chargé de trouver une salle de cinéma susceptible d'accueillir le public pour cette soirée qui comprenait, outre le film « *Molière* », la projection d'un film sur le Rotary, une mini-conférence sur les maladies dégénératives du Cerveau et une rencontre conviviale entre le public et les Rotariens.

Une fois de plus les Rotariens ont démontré leur formidable sens de la générosité et de la solidarité.

**Rappelons qu'en 2005, afin de commémorer le centenaire de leur mouvement les 18 districts rotariens français avaient choisi la FRC pour aider la recherche sur les maladies du cerveau.**

La rigueur du comité scientifique de la FRC est une garantie pour le Rotary dont l'une des caractéristiques est son attachement à l'éthique.

Au regard du bilan de l'opération « Centenaire » et des 720 000 euros recueillis, les représentants du Rotary ont souhaité qu'un nouvel appel à projet soit lancé auprès de la communauté scientifique.

Parallèlement, de nombreux clubs Rotary sont prêts à se mobiliser pour faire prendre conscience de l'impérative nécessité de soutenir la recherche en neurosciences. Les maladies neurodégénératives deviennent un véritable fléau social et un enjeu économique majeur attaché à l'évolution de la longévité. Il est temps d'entreprendre une réflexion sur le don de cerveau, et d'engager les mesures concrètes à la réalisation de cet acte généreux indispensable à la connaissance de la physiopathologie ■

© Jean-Marie Lery/az2006/WB

## LAURÉATS APPEL D'OFFRES ROTARY 2006

### 1 David OGDEN

*(Laboratoire Physiologie Cérébrale CNRS UMR8118, Université René Descartes - PARIS 6)*  
Propriétés des récepteurs postsynaptiques in situ et rôle de la compartimentalisation dans la fonction synaptique.

### 2 Anne BARON VAN EVERCOOREN

*(Plate-Forme d'Imagerie Cellulaire Chu Pitié-Salpêtrière - PARIS 13<sup>e</sup>)*  
Développement des cellules neurales : genèse cellulaire et mise en place de réseaux fonctionnels.

### 3 Georg HAASE

*(INMED- Equipe Avenir - MARSEILLE)*  
Vulnérabilité des sous-populations de motoneurons dans la SLA : quel lien avec la formation d'agrégats protéiques ?

### 4 Geneviève ROUGON

*(Institut de Biologie du Développement de Marseille-Luminy (IBDML) - MARSEILLE)*  
Centre de stockage et de sauvegarde haute capacité de données d'imagerie et de calcul.

### 5 Bertrand LAMBOLEZ

*(Neurobiologie des Processus Adaptatifs CNRS UMR 7102 - PARIS 5<sup>e</sup>)*  
Imagerie dynamique de la signalisation AMPc et GMPc dans les réseaux neuronaux.

### 5 Marcel CREST

*(Laboratoire de Neurophysiologie Cellulaire CNRS UMR 6150 - MARSEILLE)*  
Electrophysiologie robotisée : une accélération de la recherche sur la pharmacologie et la physiopathologie moléculaire des canaux sodium.

# SOCIÉTÉS SAVANTES PARTENAIRES



## Société Française de Neurologie

La Société Française de Neurologie (SFN) a été fondée à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle par les élèves de J.M. Charcot, le "père" de la Neurologie mondiale. Elle comprend environ 600 membres français et 400 membres étrangers. Il s'agit d'une "société savante" ayant pour principal objectif de promouvoir les travaux scientifiques neurologiques dans les différents domaines de la spécialité : accidents vasculaires cérébraux, épilepsie, tumeurs cérébrales, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, sclérose en plaques, myopathies, neuropathies périphériques, maladies neurologiques génétiques, migraine, etc. La SFN organise une dizaine de réunions nationales ou congrès internationaux par an pour permettre la communication de ces travaux scientifiques. Elle a pour organe officiel la Revue Neurologique qui est la seule revue scientifique francophone de la spécialité. Reconnue "d'utilité publique", la SFN organise ou participe à des conférences de consensus neurologiques, répond aux instances administratives qui l'interrogent sur l'organisation de la profession, distribue des bourses de recherche pour des jeunes chercheurs, et publie des recommandations de bonne pratique. Il est donc naturel que la SFN soit aussi partenaire de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau.

## La Société des neurosciences

La Société des neurosciences, créée en 1988, réunit l'ensemble des chercheurs francophones dans le domaine des neurosciences, de la neuroanatomie jusqu'aux neurosciences théoriques et cliniques.

Les **2 500 chercheurs** qui la composent représentent la troisième communauté au niveau mondial, après les sociétés américaines et japonaises. La Société des neurosciences favorise les échanges entre les différents partenaires de la recherche par le biais de colloques scientifiques, et diffuse les connaissances auprès du public et des enseignants. Ainsi chaque année, en partenariat avec la FRC, elle organise la Semaine du cerveau qui se concrétise par des rencontres et des débats ouverts au grand public et va à la rencontre des lycéens et des écoliers pour présenter les métiers et les travaux dans le domaine de la recherche en neurosciences.

[www.neurosciences.asso.fr](http://www.neurosciences.asso.fr)

Les associations et fondations fédérées au sein de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau, ou associées, sont à votre écoute pour toute information les concernant :

- **Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie (FFRE)** : Tél. : 01 47 83 65 36  
[www.fondation-epilepsie.fr](http://www.fondation-epilepsie.fr)
- **Association France Alzheimer (AFA)** : Tél. : 01 42 97 52 41 / [www.francealzheimer.com](http://www.francealzheimer.com)
- **Association France Parkinson** : Tél. : 01 45 20 22 20 / [www.franceparkinson.org](http://www.franceparkinson.org)
- **ARAMISE - Atrophie multisystématisée** : Tél. : 03 44 15 79 69 / [www.ams.aramise.free.fr](http://www.ams.aramise.free.fr)
- **Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique (ARSLA)**  
Tél. : 01 43 38 99 89 / [www.ars.asso.fr](http://www.ars.asso.fr)
- **Association pour la Recherche sur la Sclérose En Plaques (ARSEP)** : Tél. : 01 43 90 39 39 / [www.arsep.org](http://www.arsep.org)
- **HUNTINGTON France** : Tél. : 01 53 60 08 79 - [www.orpha.net/netasso/HUNTING/](http://www.orpha.net/netasso/HUNTING/)
- **FRANCE AVC** : Tél. : 04 74 21 94 58 / [www.france-avc.com](http://www.france-avc.com)



# Sanofi-aventis,

*s'engage auprès de la FRC et du Neurodon depuis 2000*

■ **Le Groupe Sanofi-aventis est partenaire depuis leurs créations, en 2000, de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau et de la campagne du Neurodon.**

Les maladies du système nerveux central représentent un enjeu majeur de santé publique aujourd'hui et pour les années à venir. Le vieillissement des populations est étroitement corrélé à cet enjeu.

**Quelques chiffres (1) soulignent l'ampleur des défis auxquels sont confrontés les chercheurs et les cliniciens**; les données épidémiologiques font état d'un doublement de la prévalence de la maladie d'Alzheimer dans les 25 prochaines années; l'épilepsie touche 50 millions de personnes dans le monde. 2,5 millions de personnes sont atteintes de sclérose en plaques dans le monde; la sclérose latérale amyotrophique (SLA) toucherait 120000 nouvelles personnes an, dans le monde. 1 % de la population mondiale est atteinte de schizophrénie.

**Le système nerveux central est un axe de recherche majeur pour le groupe sanofi-aventis qui s'attache à mettre au point des molécules innovantes dans ce domaine complexe, où nombre de maladies demeurent imparfaitement traitées par les thérapeutiques actuelles.**

Les voies multiples et diversifiées sur lesquelles travaillent les chercheurs de sanofi-aventis dans le système nerveux central ouvrent des pistes importantes en matière de découverte de nouvelles molécules et d'enrichissement des connaissances.

**Dans le domaine des maladies neuro-dégénératives**, dont le dénominateur commun est au bout du compte la mort neuronale, **la survie des neurones et le maintien de leurs fonctions et différenciations est un axe de recherche crucial.**

Pour la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, les potentialités de réparation neuronale (neurogénèse) et, en particulier, la recherche sur les activateurs de la synthèse de facteurs de croissance (neurotrophines) font l'objet d'une attention particulière. La recherche sur les canaux ioniques permet d'ouvrir un axe d'étude sur les lésions de moelle épinière. Les chercheurs de notre Groupe identifient et étudient également les molécules présentant un potentiel thérapeutique pour le traitement de neuropathies périphériques ou de dégénérescence des motoneurones.

**Pour la 8<sup>e</sup> année de partenariat avec le Neurodon, notre groupe tient, cette année encore, à exprimer l'une de ses valeurs clé, la solidarité, au travers d'un mécénat financier et de la mobilisation de ses équipes, en particulier des bénévoles actifs et retraités qui participent à la sensibilisation du public afin de collecter des fonds pour la recherche.** À travers cet engagement, Sanofi-aventis poursuit son soutien aux actions permettant de sensibiliser le grand public, d'améliorer les connaissances sur les maladies dégénératives et l'aide apportée aux patients et à leurs familles ■

(1) Chiffres : source OMS.

# LE CRÉDIT LYONNAIS (LCL)

*partenaire de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC)*



**Partenaire de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau depuis sa création en 2000, LCL apporte son soutien à la FRC et s'associe tous les ans à la journée nationale de collecte de fonds organisée au profit de la recherche, le NEURODON.**

■ Cette journée vient clôturer la Semaine du Cerveau organisée avec la Société des Neurosciences, partenaire de la FRC.

Chaque année, LCL mobilise donc l'ensemble de son réseau Agences: **les agences mettent à disposition des clients et prospects un dépliant d'information avec un formulaire d'envoi de don sous enveloppe "T" à l'adresse de la FRC.**

**Le site Internet de LCL relaye également l'information.** Cette communication externe se double d'une information à l'ensemble du personnel, via l'Intranet et les journaux internes.

**Pour la campagne 2007, LCL a offert à la FRC un nouveau slogan, un nouveau visuel et a réalisé l'affiche du Neurodon ■**

**Investissez dans l'ordinateur le plus précieux au monde : le cerveau.**

**Samedi 17 mars 2007**  
soutenez la campagne Nationale du Neurodon pour que la recherche avance

Campagne nationale du **neurodon**  
www.neurodon.fr

Fédération pour la recherche sur le cerveau 9 avenue Percier 75008 Paris

These sont exceptionnellement à leur disposition pour leur contribution à leur soutien.

© Aubert Storch - Comeback graphic - Crédit photo: Didier Grunwald, chercheur, CEA, U607 Inserm, CEA, Grenoble  
Jean-Christophe Deloume, chercheur Inserm, ICM 04, Inserm, CEA, Grenoble, Cellules gliales (astrocytes).

# Vos dons en action

Vous pouvez consulter sur notre site internet - [www.frc.asso.fr](http://www.frc.asso.fr) - tous les travaux de recherche subventionnés par la FRC depuis sa création.

**Au nom de tous les chercheurs, nous vous remercions de votre fidélité et de votre confiance, qui permettent à la recherche française d'être compétitive, dynamique et prometteuse.**

> Isabelle CAILLÉ

CNRS UMR 8542 PARIS 5<sup>E</sup>

## L'homéoprotéine atypique hop régule la survie des progéniteurs neuronaux de l'hippocampe adulte

■ Contrairement à ce qui a été admis pendant des années, le cerveau adulte continue à produire de nouveaux neurones, un phénomène nommé neurogénèse adulte. C'est en particulier le cas dans l'hippocampe, région du cerveau impliquée dans la mémoire et l'apprentissage.

Nous nous intéressons à la fonction, dans la neurogénèse adulte de l'hippocampe, d'une petite protéine appelée Hop pour *Homeodomain Only Protein*. Les protéines

à homéodomains sont généralement impliquées dans des phénomènes essentiels du développement embryonnaire. Hop a été initialement caractérisée dans le cœur où elle est indispensable à un développement harmonieux. Nous avons découvert que Hop est exprimée par les cellules qui donnent naissance aux nouveaux neurones de l'hippocampe adulte. Son rôle est de réguler la survie de ces cellules progénitrices: en son absence, elles meurent moins que dans des conditions physiologiques. Nous avons analysé les mécanismes moléculaires de cette régulation.

Notre travail met en évidence le rôle de Hop dans la neurogénèse adulte et montre un pan de sa régulation jusqu'alors inexploré: la régulation de la survie des cellules progénitrices. Notre travail est donc riche d'implications pour la compréhension de la neurogénèse adulte, indispensable en vue de sa potentielle utilisation à visée thérapeutique ■



L'équipe en action

> Pierre VINCENT CNRS UMR 7102 PARIS 5<sup>E</sup>

## Neurobiologie des processus adaptatifs : Implication des phosphodiésterases dans la dynamique de la signalisation intracellulaire par l'AMP cyclique dans le cortex : approche par imagerie en temps réel à l'échelle cellulaire

■ Un grand nombre de maladies neuro-psychiatriques résultent de déséquilibres dans les systèmes neuromodulateurs et la plupart des traitements agissent sur la libération ou la recapture de molécules neuromodulatrices. Tandis que le traitement rapide de l'information par les neurones dans le cerveau est étudié depuis longtemps avec une grande finesse grâce à des enregistrements électriques, les effets lents des neuromodulateurs sont beaucoup moins bien connus, faute d'approche méthodologique appropriée. Or, il existe depuis peu un moyen de suivre à l'aide d'un microscope les effets des signaux neuromodulateurs à l'intérieur même de neurones vivants. Grâce entre autres au soutien de la FRC, notre laboratoire est devenu un des leaders mondiaux dans le domaine de l'imagerie de l'activité neuronale dans des préparations neuronales *in vitro*.



© Sébastien Godefroy - Photomicrographie CNRS

Cette nouvelle approche méthodologique nous a permis d'étudier les mécanismes fondamentaux impliqués dans la signalisation intracellulaire mise en jeu par la sérotonine. Ensuite, nous avons testé les effets du Rolipram, une substance qui présente une bonne efficacité en tant qu'anti-dépresseur. Nous avons montré que le Rolipram potentialise la réponse des neurones pyramidaux du cortex à des doses très faibles de neuromodulateurs. Il est possible que le Rolipram exerce ses effets thérapeutiques en facilitant la détection de signaux faibles, renforçant ainsi le "contraste" de la signalisation neuromodulatrice. Une meilleure compréhension du mécanisme d'action de cette drogue aidera à développer de nouvelles molécules utilisables en thérapeutique.

Notre approche expérimentale peut être appliquée à de nombreuses autres questions et ouvre un champ nouveau dans la recherche en neurobiologie, aussi bien pour les découvertes fondamentales que pour les applications cliniques ■

> Dr Geneviève ROUGON

INSTITUT DE BIOLOGIE  
DU DÉVELOPPEMENT  
DE MARSEILLE-LUMINY

### Contribution des radicaux lipidiques dans l'interaction croisée entre facteurs solubles et molécules d'adhérence de la superfamille des immunoglobulines

■ Depuis plusieurs années **notre équipe s'intéresse à la caractérisation de mécanismes qui soutendent la plasticité anatomique du système nerveux.** Cette plasticité recouvre la capacité des cellules précurseurs qui formeront les nouveaux neurones à migrer pour rejoindre leur place définitive dans le cerveau, mais aussi à émettre des prolongements (axones) qui leur permettent de se connecter pour échanger de l'information via des contacts spécialisés appelés synapses, qui, elles aussi, peuvent subir des remodelages. Nous avons montré qu'**une molécule appelée *Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM)* joue un rôle clé dans ces mécanismes et en particulier une forme qui porte de façon exclusive un sucre appelé *Polysialic Acid (PSA)*.** Ce sucre constitue en fait une "*signature moléculaire*" de la plasticité anatomique du système nerveux et est considéré comme une cible thérapeutique potentielle pour contrôler cette plasticité dans les situations pathologiques. Restait à comprendre comment ce sucre peut faciliter les mouvements cellulaires, en d'autres termes



L'équipe du Dr ROUGON

relier une observation descriptive (son expression) à une fonction (le mouvement cellulaire) puis une fonction à des propriétés moléculaires en établissant des relations causales. Notre projet, qui s'inscrit dans cette démarche, réunit trois groupes complémentaires (biologiste cellulaire, biophysicien et biochimiste). **Nous avons montré par des tests de migration avec perte de fonction de PSA que c'est bien la présence de ce carbohydrate qui permet aux neurones de détecter le signal accélérateur de migration ou de plasticité synaptique: le GDNF.** Ensuite nous avons mis en œuvre de nouvelles techniques d'imagerie comme la Spectroscopie de Corrélation de Fluorescence (FCS) qui ont permis de suivre sur une membrane comment ce sucre modifie la mobilité de la molécule qui le porte, NCAM. Nous proposons que la mobilité accrue conférée à la molécule NCAM par l'addition d'un sucre permette de réduire le temps d'interaction entre les molécules ce qui se traduirait au niveau de la cellule par une adhésion plus faible entre deux membranes et faciliterait ainsi le mouvement. Ces résultats font l'objet d'un article scientifique en révision pour *J. Biological Chemistry* ■

**www.neurodon.fr**  
**www.frc.asso.fr**Pour tout renseignement :  
du 1<sup>er</sup> février au 30 avril 2007**COMMENT SOUTENIR LA RECHERCHE  
SUR LE CERVEAU :****Le 17 mars, vous pourrez faire un don direct :**

- > **En vous rendant dans le magasin Carrefour de votre région.** Vous pourrez remettre 2 € lors de votre passage en caisse en présentant le coupon remis par les bénévoles du Neurodon.
- > **En achetant le magazine L'EXPRESS du 15 mars.** 1€ est reversé à la FRC pour chaque magazine acheté dans les kiosques Relay.

**Ou venir retirer une enveloppe prête à poster :**

- > **Dans les agences EDF.**
- > **Dans les agences du Crédit Lyonnais.**
- > **Dans les kiosques Relay et Relay H.**
- > **Dans les cabinets médicaux et pharmacies participants.**
- > **Les adhérents de la FNAC trouveront un appel à don dans leur journal FNAC.**
- > **Vous pourrez également faire un don en ligne sur le [www.neurodon.fr](http://www.neurodon.fr) ou sur [www.frc.asso.fr](http://www.frc.asso.fr)**

**www.neurodon.fr** présente les partenaires de la campagne et les principaux événements organisés en France au profit du Neurodon.**Sans oublier l'opération**

**« Jardins ouverts »**, avec le soutien de la Fondation EDF, du groupe Ouest-France et des Associations des Parcs et Jardins des Pays de la Loire, Bretagne et Normandie : les parcs et jardins privés du grand ouest ouvriront leurs portes début mai avec « *JARDINS OUVERTS... quand les jardins invitent à la solidarité* » 2€ par entrée seront reversés à la FRC. Un dossier spécial consacré à l'opération sera réalisé par Ouest France le 11 mars 2007.

**Du 13 au 18 mars**, durant la Semaine du Cerveau, de nombreux chercheurs animeront des débats sur l'état actuel des connaissances en neurosciences et les perspectives à venir, durant lesquels vous pourrez discuter avec eux.

**> Pour connaître les dates et lieux :**

**[www.neurosciences.asso.fr](http://www.neurosciences.asso.fr)**  
**ou [www.neurodon.fr](http://www.neurodon.fr)**

La campagne sera relayée par un message de sensibilisation réalisé avec le concours de Christophe Malavoy.



# Ils s'engagent au côté de la FRC



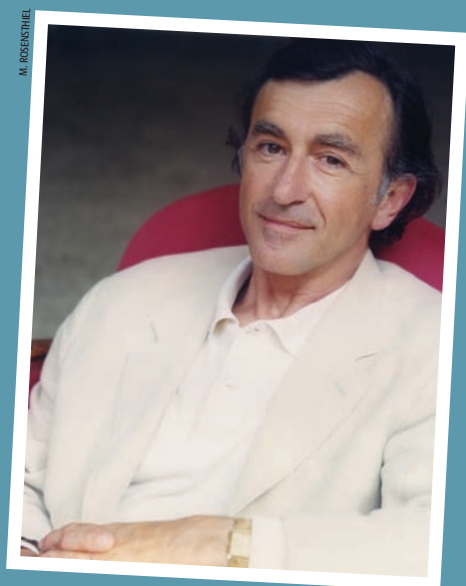
Jean Todt,  
Membre fondateur de l'ICM,  
Institut du Cerveau  
et de la Moelle épinière



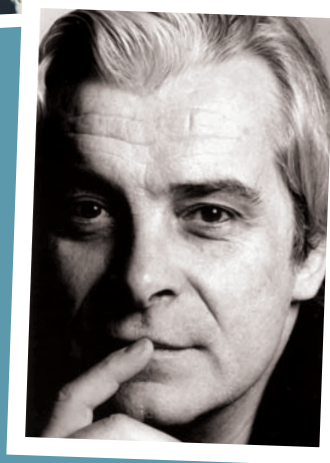
Catherine Deneuve



ANDRÉ RAU / H & K



Christophe Malavoy



*Soigner le cerveau c'est  
mieux le connaître, lui encore si secret;  
C'est aussi peut-être un jour mieux  
connaître les mécanismes concrets de  
la conscience et de la pensée.*

*Cette est la raison de mon soutien.*

Jacques Weber



Nos remerciements les plus sincères  
vont aux donateurs qui permettent  
à la FRC de remplir sa mission,

ainsi qu'à nos partenaires qui soutiennent la campagne  
nationale du Neurodon et contribuent à sa réalisation.

Campagne nationale du  
**neurodon**



**FÉDÉRATION POUR LA RECHERCHE SUR LE CERVEAU**

FRC - 9 avenue Percier - 75008 PARIS – Tél. 01 58 36 46 46 – Fax 01 40 61 01 44

[www.frc.asso.fr](http://www.frc.asso.fr) - [www.neurodon.fr](http://www.neurodon.fr)



# DON POUR AIDER LA RECHERCHE SUR LE CERVEAU

à nous retourner sous enveloppe affranchie à l'ordre de la FRC - 9 avenue Percier - 75008 PARIS

J'e fais un don de :  30€     50€     70€     100€  
 150€     200€     Autre montant : .....€

**J'envoie un chèque bancaire ou postal à l'ordre de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau.**

Quel que soit le montant de votre don,  
vous aidez la recherche à avancer.  
*Merci pour ce geste de solidarité.*

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

.....

.....

.....

Code postal : ..... Ville : .....

La Fédération pour la Recherche sur le Cerveau vous permet de bénéficier d'une réduction d'im-pôt de 66% de votre don dans la limite de 20% de votre revenu imposable. Ainsi un don de 100€ ne vous coûte en réalité que 34€. Nous vous ferons parvenir un reçu fiscal.

Conformément à la Loi Informatique et Liberté du 06/01/78, vous pouvez, en vous adressant par écrit à notre siège social, avoir connaissance des informations vous concernant conte-nues dans notre fichier et demander leur rectification. Vous pouvez aussi vous opposer à l'uti-lisation de votre adresse par des tiers.