

COGNITION

Le sens perdu des autres

La capacité à déduire les pensées et émotions des autres est-elle sauvegardée chez les patients atteints de démence sémantique ? Des expériences de neuropsychologie cognitive prouvent que non. Précisions.

Ils ont perdu le sens des mots. Leur égo-centrisme est renforcé. Et ils affichent des troubles du comportement. Leur pathologie ? Une démence sémantique, un trouble neurodégénératif, à l'instar de la maladie d'Alzheimer. Caractérisée par

des lésions des lobes frontaux et temporaux, elle entraîne des troubles de la mémoire sémantique et peut débuter assez tôt. À Caen, les chercheurs de l'unité de Neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine (☛) se sont alors demandé si la théorie de l'esprit était altérée chez ces

patients. Ce concept issu de la psychiatrie, en particulier de l'observation des autistes, fait référence à la capacité à attribuer à quelqu'un d'autre des émotions ou des pensées. « Nécessaire à la bonne régulation des interactions sociales, la théorie de l'esprit est un traitement de très haut niveau cognitif. Le désintérêt pour les autres pourrait être un signe de la détérioration de cette capacité », explique Béatrice Desgranges, qui a dirigé l'étude à paraître dans *Brain*. En collaboration avec Vincent de La Sayette et Serge Belliard, neurologues aux CHU de Caen et de



© LAURENT PARENTY/ILLUSTRISMO

☛ Unité 923 Inserm/Université de Caen

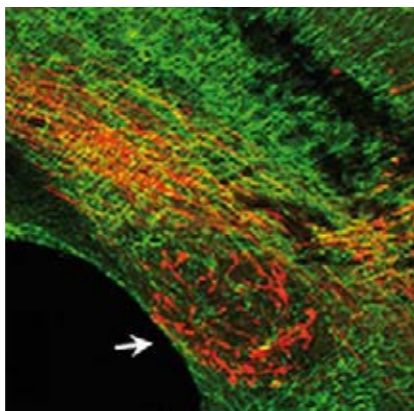
En chiffres

LES DÉMENCES CHEZ LES MOINS DE 65 ANS

- Démence : 98/100 000
- De type Alzheimer : 35 %
- Dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) : 20 %
- Démence sémantique : 15 % des DLFT

Cortex Quand les neurones font fausse route

L'hétérotopie nodulaire périventriculaire (PNH) est une malformation du cortex cérébral. Elle se caractérise par l'apparition de nodules de neurones dans une localisation inadéquate. Pour expliquer l'erreur de migration de ces neurones, des chercheurs de l'unité Inserm 901 à Marseille (☛) accusent les cellules de la glie radiaire. Ces fibres, semblables à des « échelles », présentes chez l'embryon, et qui permettent d'ordinaire aux neurones de grimper vers le cortex cérébral, seraient désorganisées chez les patients atteints de PNH. Elles provoqueraient ainsi une fausse route des neurones. D. B.



© A. CARABALONA ET A. BELOT, INMEDI UNITÉ INSERM 901

Cerveau de rat (coupe) avec présence de neurones ectopiques dans la substance blanche

☛ Unité 901 Inserm/Université Aix-Marseille 2, Institut de neurobiologie de la Méditerranée

☛ A. Carabalona et al. *Human Molecular Genetics*, novembre 2011 (en ligne)

6300 C'est l'estimation du nombre de Français ayant appris leur séropositivité au VIH en 2010, d'après un article paru dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* en novembre dernier. Stable par rapport à 2009, ce chiffre connaît cependant une hausse depuis 2003 chez les hommes ayant des rapports homosexuels. Alors que cinq millions de sérologies VIH sont réalisées chaque année en France depuis 2006, la proportion de sérologies positives pour 1 000 tests est nettement plus élevée en Île-de-France, en Guyane et en Guadeloupe. M. L.

www.invs.fr

→ DÉCOUVERTES

Rennes, l'équipe a alors soumis 15 patients atteints de démence sémantique à différentes tâches, afin de tester tant le versant cognitif de la théorie de l'esprit (attribuer des pensées à autrui), que son versant affectif (attribuer des émotions à autrui).

« La théorie de l'esprit n'avait jamais été étudiée dans le cas de la démence sémantique, souligne la chercheuse. Bien sûr, étant donné les symptômes sémantiques de la maladie, nous avons usé de grandes précautions méthodologiques et choisi principalement des tâches visuelles. Par ailleurs, pour chaque test, une tâche contrôle permettait de s'assurer que le récit avait bien été compris. » En effet, les tests en image racontent généralement une histoire, dont la fin logique est à choisir parmi différentes vignettes. Trouver la seule bonne réponse nécessite donc d'être capable de se mettre à la place d'un des personnages de la bande dessinée. Et c'est exactement le principe de la théorie de l'esprit !

Que démontrent les résultats ? Que les deux aspects de la théorie de l'esprit (pensées et émotions) sont touchés lors de la démence sémantique. Et les patients, sont-ils conscients des troubles qui les affectent ? De façon surprenante, la plupart reconnaissent avoir des difficultés à identifier les émotions exprimées dans un contexte d'interaction sociale, mais pas à attribuer des pensées à autrui. « Cela pourrait expliquer les troubles du comportement observés chez ces sujets, suggère Béatrice Desgranges. Quant à leur bonne évaluation de leurs troubles avec les émotions, ce serait l'entourage qui les alerterait plus facilement sur cet aspect. »

Bien que ces résultats ne mènent pas à un traitement, ils sont cependant précieux pour les proches : les neurologues pourront en effet mieux informer la famille

Test de fausses croyances : l'épisode du coiffeur



Marie appelle une amie pour lui dire qu'elle va chez le coiffeur se faire couper les cheveux très courts. Elle l'invite à la rejoindre plus tard dans un salon de thé.

Sur les conseils du coiffeur, Marie opte finalement pour une permanente.

Plus tard, l'amie de Marie entre dans le salon de thé.

La question du test est :

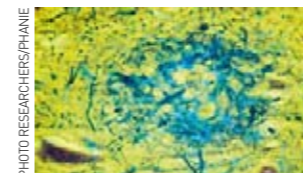
- Vers laquelle de ces deux femmes l'amie de Marie va-t-elle se diriger ? la femme de droite ou la femme de gauche
- La question « contrôle » est : « Où Marie est-elle assise ? » à droite ou à gauche

Dans les tâches dites « de fausses croyances », pour répondre correctement au test, vous devez déduire l'état mental d'un personnage qui a une croyance erronée d'une situation car non conforme à la réalité.

et lui expliquer les raisons du comportement étrange de la personne atteinte de démence sémantique. Un point capital de la prise en charge. ■ Julie Coquart

Témoignage d'un patient sur www.neuropsychologie.fr

● ALZHEIMER UN MARQUEUR PROMETTEUR EN IMAGERIE CÉRÉBRALE



Plaques séniles dans la matière grise d'un cerveau atteint

développer une méthode permettant d'identifier ces prémisses de la maladie. Le principe ? Repérer sous imagerie TEP les plaques amyloïdes cérébrales. Un ligand (☛) de celles-ci a été testé avec succès par les scientifiques : injecté aux patients, le 18F-AV45 (florbetapir) permet en effet de révéler ces structures, marqueurs de la pathologie en devenir. Pour les chercheurs, cette première utilisation en routine clinique du 18F-AV45 est encourageante, même si l'expérience demande désormais à être reproduite sur un plus grand échantillon. A. B.

☛ Unité 930 Inserm/Tours François-Rabelais, Imagerie et Cerveau

☛ V. Camus et al. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, à paraître

☛ Ligand

Molécule qui se lie spécifiquement à une autre.

Perception Le temps distordu

Les émotions visuelles auraient-elles une influence sur la perception du temps ? « Oui », répond Anna Lambrechts (☛) de l'unité de Neuroimagerie cognitive à Gif-sur-Yvette. Lorsqu'on leur montre des images positives ou négatives durant 2 secondes, les participants à l'expérience ont l'impression que le temps d'observation a été plus long. Ce qui n'est pas le cas si les images sont dénuées de contenu. En revanche, lorsque le temps de la vision est de 6 secondes, la différence entre le temps perçu et le temps d'observation n'est pas significative. Ce modèle pourrait-il lever le voile sur certaines des modalités qui régissent les relations humaines ? Si oui, les chercheurs ont encore besoin de temps. D. B.

☛ Anna Lambrechts : unité 992 Inserm/Paris 11

☛ A. Lambrechts et al. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 16 novembre 2011 : 5 : 73



© B. LARDEUX/INSERM

Obésité À quoi joue le second cerveau ?

Le système nerveux entérique, ou SNE, est comme un second cerveau. Situé le long du tube digestif, composé de millions de neurones, il est en charge des fonctions de régulation de la motricité digestive (vidange gastrique, transit colique), d'absorption des nutriments et de contrôle des fonctions de la barrière intestinale. Mais quel rôle joue-t-il en cas d'obésité ? Un projet franco-allemand coordonné par l'unité Inserm 913 (☛) a voulu répondre à la question en étudiant l'impact d'un régime riche en sucre et graisse. Conclusion : ce régime prévient la perte de neurones

du SNE, ce qui, d'un point de vue fonctionnel, se traduit par une accélération de la vidange gastrique, ainsi, les signaux de satiété sont diminués et la prise alimentaire est augmentée. L'évolution naturelle ainsi modifiée, le tube digestif des patients obèses ne pourrait s'adapter au régime alimentaire qui convient normalement à un adulte. Il serait maintenu dans un état correspondant à une période de la vie où la prise alimentaire est maximale. D. B.

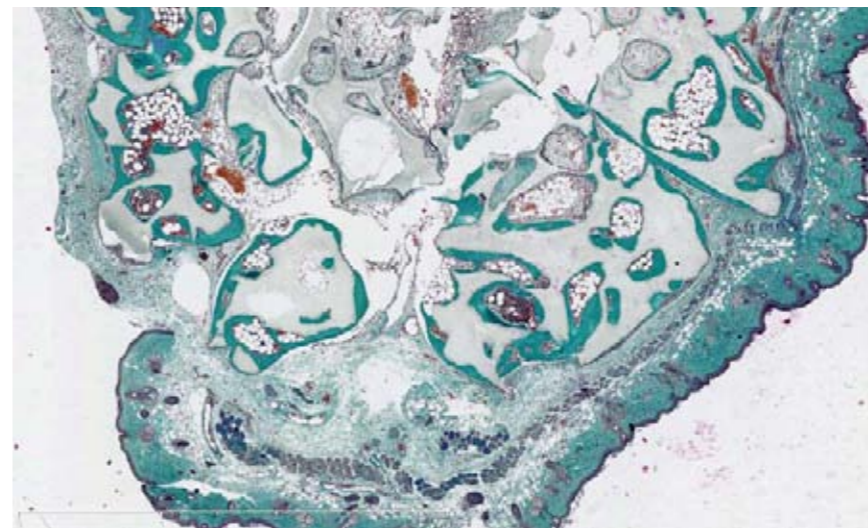
☛ Unité 913 Inserm/Nantes, Neuropathies du système nerveux entérique et pathologies digestives : implication des cellules gliales entériques
C. Baudry et al. *Journal of Physiology*, 28 novembre 2011 (en ligne)

GREFFE OSSEUSE

Cellules souches et biomatériaux, un tandem gagnant

Une nouvelle technique alliant cellules souches et biomatériaux est en passe de révolutionner la greffe de tissus osseux. Entrez dans l'ère de la médecine régénérative !

Aujourd'hui, en cas de fracture sévère ou d'ostéonécrose (☛), le chirurgien greffe des tissus osseux ou pose une prothèse. Plus d'un million de greffes sont ainsi réalisées chaque année en Europe, l'os étant le tissu le plus transplanté chez l'homme. Il existe deux types de greffe. La première est dite « autologue » : le prélèvement est réalisé sur le patient lui-même, sur sa hanche par exemple, pour consolider le tibia. La seconde est dite « allogénique » : le tissu osseux provient d'un donneur. Malheureusement, ces techniques ne sont pas dénuées d'inconvénients. Ainsi, l'autogreffe entraîne deux interventions chirurgicales à deux endroits différents du corps et le prélèvement de tissu est limité en quantité. Dans le cas de l'allogreffe, le principal risque reste le rejet. Dans certaines situations, des substituts synthétiques de l'os, les biomatériaux à base de phosphate de calcium, sont



© UNITÉ INSERM 957

Implant sous-cutané formé à partir de cellules souches et d'un biomatériau chez la souris

une alternative aux greffons traditionnels et peuvent être implantés seuls ou mélangés à une ponction de moelle osseuse réalisée dans les os plats du patient. Mais en raison de la faible proportion de cellules souches dans le prélèvement, on ne peut soigner que de petites fractures. Tous les inconvénients de ces techniques vont bientôt pouvoir être évités. Avec le projet *Reborne*, une équipe européenne coordonnée par Pierre Layrolle du laboratoire Physiopathologie de la résorption osseuse et thérapie de tumeurs osseuses primitives à Nantes (☛) a en effet mis au point une nouvelle technique de greffes qui combine des cellules souches à un biomatériau. Sous anesthésie locale, on prélève au préalable de la moelle osseuse ou du tissu adipeux chez le patient. Puis, on isole les cellules souches qui sont alors multipliées dans des centres de production. « En culture, on obtient aisément

☛ Ostéonécrose Affection caractérisée par la mort des cellules du tissu osseux

☛ Pierre Layrolle : unité 957 Inserm/Nantes

Un projet d'une ossature européenne

Coordonné par Pierre Layrolle, *Reborne* (*Regenerating Bone Defects using New biomedical Engineering approaches*) est un projet de dimension européenne déposé fin 2008 et lancé en janvier 2010. L'objectif du projet est de réaliser des essais cliniques qui impliquent des biomatériaux et des cellules souches déclenchant la cicatrisation osseuse. Ce consortium est composé par 24 partenaires (CHU, cliniques, centres de production de cellules et fabricants de biomatériaux) de 8 pays européens. Accepté par la Commission européenne dans la thématique santé du



Mélange de cellules souches et de biomatériau avant injection

7^e programme-cadre de recherche et de développement, *Reborne* est subventionné à hauteur de 12 millions d'euros sur cinq ans et a déjà créé 25 emplois hautement qualifiés en Europe.

www.reborne.org

400 millions de cellules souches mésenchymateuses, qui interviennent dans le processus de cicatrisation », indique Pierre Layrolle. Ensuite, ces dernières sont associées à de la céramique synthétique ou un hydrogel selon l'intervention. Enfin, le mélange est implanté au niveau du site osseux à régénérer. Cette approche permet donc de pallier les défauts de la greffe traditionnelle. « Si nous utilisons les cellules souches mésenchymateuses seules, précise Pierre Layrolle, elles ne se fixeraient pas toutes à l'endroit souhaité, beaucoup seraient drainées et distribuées ailleurs dans l'organisme. Le biomatériau comble cette lacune en jouant le rôle d'échafaudage dans la cicatrisation. »

Les essais précliniques chez l'animal ont été couronnés de succès avec la régénération d'os gravement endommagés. Cinq tests cliniques devraient être lancés en 2012, sur des victimes de fractures d'os longs (fémur, tibia), ainsi que sur des patients nécessitant une augmentation osseuse au niveau de la mandibule, os de la mâchoire inférieure, pour la pose d'implants dentaires. Viendront ensuite des essais pour le traitement de l'ostéonécrose chez l'adulte, puis chez l'enfant. L'utilisation en routine de la thérapie cellulaire et de la médecine régénérative lors des greffes osseuses est donc sur la bonne voie, comme le démontre la diversité des chantiers présents et futurs. ■

Pascal Nguyen

Diabète Boire à volonté



© IMAGE SOURCE/GETTY-IMAGE

De l'eau contre le diabète ! Telle pourrait être la devise des chercheurs des unités Inserm 695 et 872 (☛) de Paris qui ont scruté la cohorte DESIR (3 615 sujets pendant 9 ans) et montré que les petits buveurs d'eau (moins d'1/2 litre quotidien) avaient un risque 29 % plus élevé de développer une hyperglycémie par rapport à ceux qui

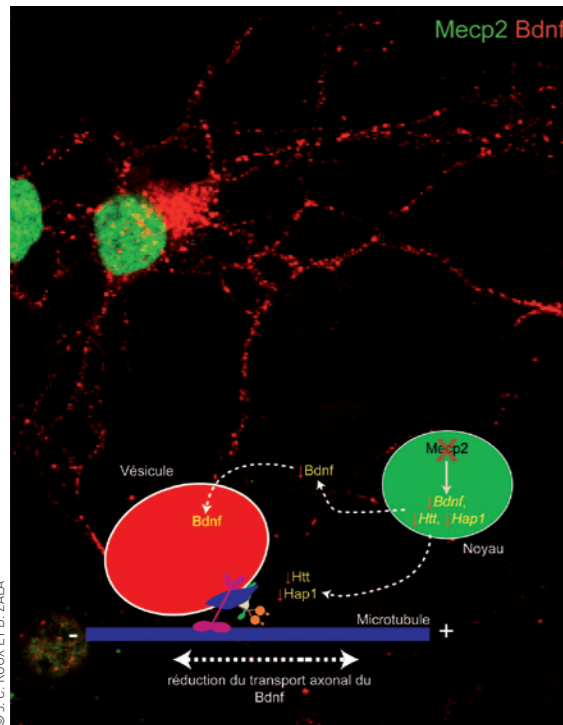
en buvaient plus d'un demi-litre. Le résultat a été obtenu quel que soit le niveau d'activité physique, professionnelle, de loisirs et après avoir exclu l'influence possible des facteurs classiques de prédiction de l'hyperglycémie tels que le sexe, l'âge, les antécédents familiaux de diabète ainsi que les quantités d'alcool ou de boissons sucrées

consommées. Des études expérimentales en cours devraient élucider les mécanismes qui lient l'état d'hydratation au métabolisme du glucose, défaillant en cas de diabète. D. B.

☛ Unité 695 Inserm/Paris 7, Déterminants génétiques du diabète de type 2 et de ses complications vasculaires
☛ Unité 872 Inserm/Paris 6, Centre de recherche des Cordeliers
R. Roussel et al. *Diabetes Care*, 12 octobre 2011 : 34, 2551-54

Syndrome de Rett

Lien inattendu avec la maladie de Huntington !



Altération de la dynamique de transport des vésicules de BDNF (rouge) due à la réduction de MECP2 (vert), dans des neurones corticaux de rat

Et si la chorée de Huntington et le syndrome de Rett étaient liés ? C'est ce que suggèrent les travaux de Jean-Christophe Roux et Laurent Villard, du laboratoire Génétique médicale et génomique fonctionnelle à Marseille (☛) et de Diana Zala et Frédéric Saudou de l'unité Signalisation, neurobiologie et cancer, à Paris (☛). Caractérisé par un trouble grave et global du système nerveux central, qui entraîne une déficience intellectuelle sévère et la disparition des mouvements coordonnés, le syndrome de Rett touche essentiellement les filles, avec une incidence de 1 sur 15 000 naissances. Ce n'est qu'entre 6 et 18 mois, après un développement normal, que les symptômes apparaissent. Le gène responsable, *MECP2*, a été identifié en 1999 : des souris porteuses de ce gène muté sont de bons modèles animaux de la maladie. Chez ces rongeurs, on constate un déficit en *brain-derived-neurotrophic-factor* (BDNF), un facteur essentiel au développement et au bon fonction-

nement des neurones. Aujourd'hui les scientifiques ont découvert que le produit du gène huntingtine, celui-là même responsable de la chorée de Huntington, maladie neurodégénérative héréditaire qui se traduit par des mouvements anormaux, était aussi impliqué. Cette protéine intervient lors du transport de molécules dans les axones. Les chercheurs ont donc administré aux souris de la cystéamine, une molécule qui agit justement sur les mécanismes de transport axonal. Résultat : une durée de vie prolongée et une fonction motrice améliorée. Un espoir pour les petites patientes ? La cystéamine est autorisée par la *Food and Drug Administration* aux États-Unis et utilisée en clinique pour le traitement d'une autre maladie rare de l'enfant, la cystinose, affectant le fonctionnement des enzymes de digestion intra-cellulaire. J.C.

☛ Unité 910 Inserm/Aix-Marseille 2, Génétique médicale et génomique fonctionnelle
 ☛ Unité 1005 Inserm/Paris 11, Signalisation, neurobiologie et cancer
 ☛ J.-C. Roux, D. Zala et al., *Neurobiology of Disease*, février 2012 ; 45(2) : 786-95

Dépression

Et un, et deux, et trois signaux !

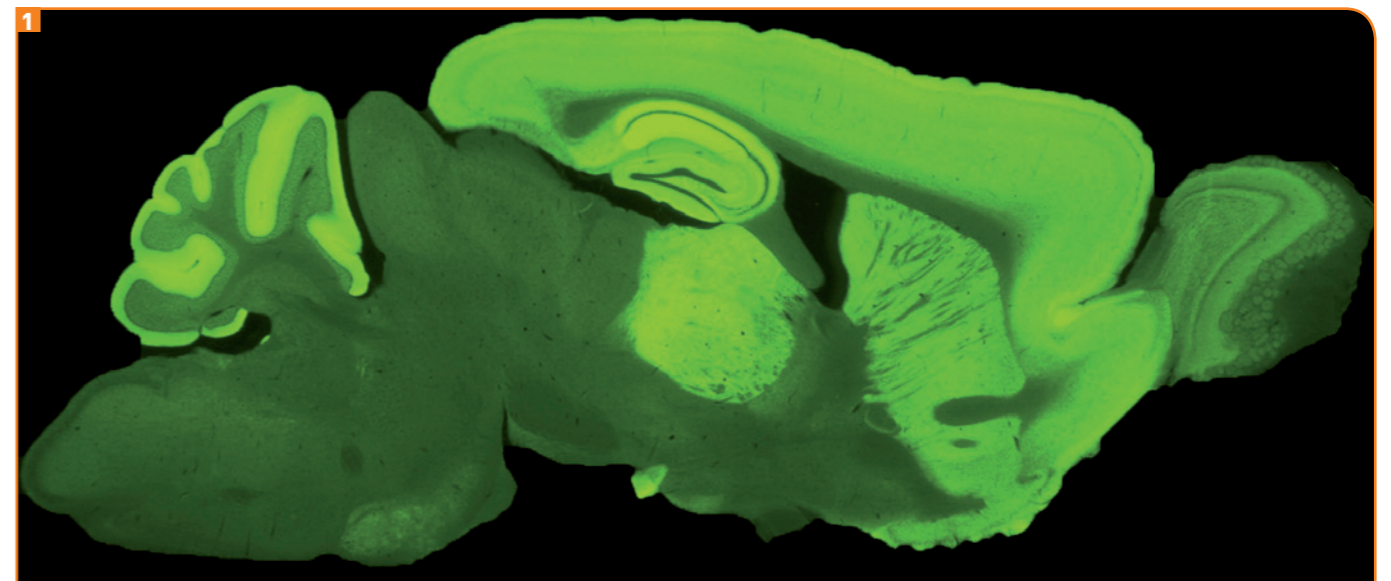
Encore du nouveau sur le mode d'action de l'antidépresseur Prozac. Son effet ? Augmenter dans le cerveau le taux de sérotonine, l'un des neurotransmetteurs essentiels aux communications entre les neurones et impliqué notamment dans les comportements alimentaires et sexuels, le cycle veille-sommeil, la douleur, l'anxiété ou les troubles de l'humeur. Alors que l'on sait depuis longtemps que le Prozac provoque la genèse de nouveaux neurones dans l'hippocampe, les équipes de Jean-Marie Launay (☛) et d'Odile Kellermann (☛) dévoilent que c'est en provoquant la baisse d'un microARN, miR-16, que le médicament induit cette neurogenèse. Surtout, ils démontrent qu'il faut une action combinée de trois molécules-signaux, les protéines BDNF, Wnt2 et un médiateur lipidique PGJ2, pour induire cette chute et le développement de nouveaux neurones dans l'hippocampe. Un ou deux ne suffisent pas, le trio est nécessaire pour mimer l'action de ce médicament. Preuve de la pertinence de leur découverte : une augmentation des trois molécules est observée dans le liquide céphalo-rachidien de patients ainsi traités. Alors que la dépression touche 120 millions de personnes dans le monde, ces résultats offrent des pistes de recherche thérapeutique. J. C.

☛ Jean-Marie Launay : chef du service de Biochimie et biologie moléculaire, hôpital Lariboisière (Paris)
 ☛ Odile Kellermann : unité 747 Inserm/Paris 5, Toxicologie, pharmacologie et signalisation cellulaire
 ☛ J.-M. Launay et S. Mouillet-Richard et al., *Translational Psychiatry*, 1^{er} novembre 2011 (en ligne)

DESACQ ? comme Dédifférenciation

Il s'agit du processus biochimique qui permet à une cellule de perdre sa spécialisation : elle retrouve alors toutes les caractéristiques d'une cellule souche. Le procédé intéresse beaucoup les chercheurs, car une cellule dédifférenciée est alors capable de se transformer - de se différencier donc - en tout type cellulaire (musculaire, cardiaque, sanguin...), offrant ainsi des espoirs thérapeutiques dans de nombreux domaines. C'est tout l'objet des recherches menées à l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques. J. C.

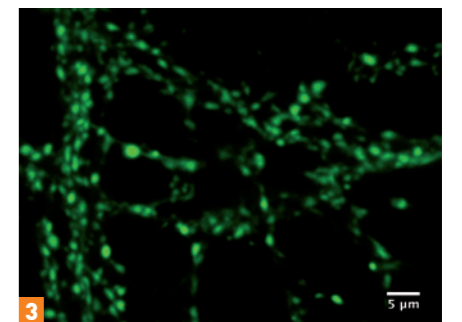
www.istem.eu



Neurosciences Venus met le glutamate en beauté

Où le glutamate se cache-t-il dans le cerveau ? Pour le savoir, Étienne Herzog (☛) et ses collègues de l'unité de physiopathologie des maladies du système nerveux central (☛) viennent de mettre au point un outil universel qui rend les zones riches en glutamate fluorescentes (en vert). Sur l'image 1, une coupe sagittale de l'encéphale de rat, la fluorescence est généralisée et signe l'ubiquité de ce neurotransmetteur (☛). La photo 2,

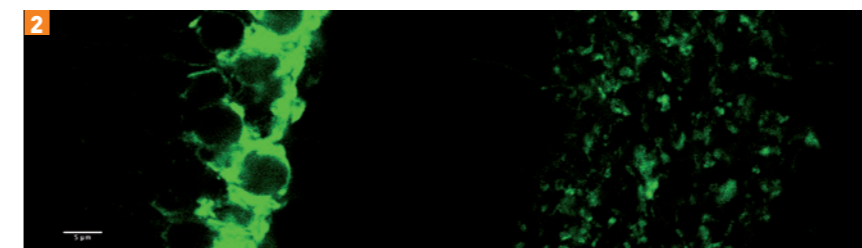
une coupe de rétine de rat, permet de repérer, à gauche, la présence de glutamate dans les extrémités présynaptiques des photorécepteurs de la rétine, ces neurones qui perçoivent la lumière et transmettent l'information aux cellules bipolaires. Ces dernières vont ensuite la faire suivre aux cellules ganglionnaires, qui vont projeter vers le reste du cerveau : leur échange au niveau des synapses est mis en évidence par la fluorescence à droite. Comment les scientifiques sont-ils parvenus à marquer ainsi les zones riches en glutamate ? En insérant un fragment d'ADN codant pour une protéine fluorescente, Venus, dans le gène codant pour VGLUT1, une protéine qui assure le transport du glutamate dans les vésicules synaptiques. Accumulées à l'extrémité d'un neurone, elles stockent le neurotransmetteur, prêtes à relarguer leur contenu dans l'espace intersynaptique quand elles en reçoivent le signal. Grâce à son étiquette fluorescente, VGLUT1 peut



être localisée sans problème, donc le glutamate aussi. Sur l'image 3, une culture de neurones, les chercheurs ont montré qu'ils pouvaient marquer individuellement ces boutons synaptiques de l'ordre du micromètre. Quel est l'intérêt de cette avancée ? « Grâce à notre marquage, d'autres équipes pourront étudier les dysfonctionnements éventuels du système glutamatergique dans certaines pathologies, telles que la maladie de Parkinson ou de Huntington », souligne Étienne Herzog. J.C.

Neurotransmetteur

Molécule libérée par un neurone au niveau d'une synapse pour transmettre une information à un autre neurone.



☛ Étienne Herzog : UMR 5297 CNRS/Bordeaux 2, Institut interdisciplinaire de neurosciences
 ☛ Unité 952 Inserm/Paris 6
 ☛ É. Herzog et al., *The Journal of Neurosciences*, 26 octobre 2011 ; 31(43) : 15544-15559