

# SCIENCE & santé

## Prix Inserm

• Les lauréats 2013

## Don d'organes

• Comment changer la donne ?

## BPCO

• À la recherche d'un second souffle



## VIRUS ÉMERGENTS

### Comment garder le contrôle ?

# ATF

Pensez Technion.

Le rendez-vous annuel de  
l'Association Technion France

 **TECHNION**  
one up.

## COLLOQUE SCIENTIFIQUE

Sous le Haut Patronage de  
Monsieur François HOLLANDE  
Président de la République

# DU LABORATOIRE A L'APPLICATION INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE

**Mardi 17 décembre 2013**

08h45-18h30

**Accueil dès 08h15**

Maison de la Chimie,  
Petit Amphithéâtre  
28 rue St Dominique 75007 Paris

Avec des intervenants prestigieux, français et israéliens du Technion

Voir programme détaillé et modalités d'inscription : [www.technionfrance.org](http://www.technionfrance.org)

Avec

**Le Point**

**8h45 : Introduction de Mme Geneviève Fioraso,**  
Ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche

**11h00 – 11h15 : M. Arnaud Montebourg,**  
Ministre du redressement productif

**1 9h00 -11h00**

### LES CONDITIONS DE SUCCES DU LANCEMENT D'ENTREPRISES TECHNOLOGIQUES INNOVANTES

*Rôle des organismes de transfert de technologies public-privé, de la propriété intellectuelle, rôle et productivité des clusters innovants, rôle des grandes entreprises dans l'amorçage des spins-off.*

**3 14h15 -16h15**

### ENTREPRISES INNOVANTES : LES ETAPES CLES A FRANCHIR POUR BATIR LE SUCCES ECONOMIQUE

*"Seed financing" du transfert de technologie et de la preuve de concept, financement du développement R&D et de la commercialisation, monétisation du projet et gestion de la croissance.*

**2 11h15 -13h15**

### L'IMPORTANCE DE L'ENVIRONNEMENT CULTUREL DANS LE TRANSFERT TECHNOLOGIQUE

*Rôle de l'école et de l'éducation pour stimuler l'innovation, l'entrepreneuriat, la culture de la prise de risque. Relations entre le monde économique et le monde scientifique, entre l'administration et le secteur privé, critères de sélection et conditions du succès du management et des équipes d'une entreprise technologique innovante.*

**4 16h15 -18h15**

### LES DIFFERENTS TYPES DE BUSINESS MODEL

*Industries du logiciel, de la robotique, de l'électronique, du diagnostic, du "medical device", du médicament. Importance du "time to market", besoins de financement, différentiels de la R&D, valorisation des actifs et des projets.*

**18h15 : Conclusion de Mme Fleur Pellerin,** Ministre déléguée chargée des PME, de l'innovation et de l'économie numérique

 **VEOLIA**  
ENVIRONNEMENT

 **SERVIER**

 **SANOFI**

 **orange™**

 **cnrs**



**Inserm**  
Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

 **ATEMATION**

 **île de France**

**ASSISTANCE PUBLIQUE**  **HÔPITAUX DE PARIS**



Sras, grippe aviaire, H5N1, ou encore coronavirus ces noms résonnent depuis une dizaine d'années dans les médias, avec

des titres qui sonneraient presque le glas de l'humanité. Réelle menace ou dramatisation médiatique ? Quoi qu'il en soit, les pandémies prédites n'ont pour le moment pas eu lieu, même si la prudence reste de mise selon les spécialistes.

Dès les premiers cas, les chercheurs et les autorités sanitaires ont, en effet, décidé de prendre les devants et de s'atteler à l'étude et à la surveillance de ces virus qualifiés d'émergents. Leur plus grande peur ? Qu'un jour l'un d'entre eux mute et devienne capable de se propager à toute la population, sans que l'on puisse sauver les patients, ni même les traiter. Pour éviter une telle catastrophe, les laboratoires de l'Inserm, de l'Institut Pasteur ou encore du CNRS sont sur tous les fronts : identifier ces nouveaux virus, connaître leur origine, évaluer leur dangerosité, déployer des réseaux de surveillance à grande échelle, maintenir opérationnelles des plateformes et des capacités de recherche, mettre au point des tests diagnostiques rapides, trouver des traitements ou des moyens de prévention efficaces. Objectif : garder le contrôle !

Le dossier de ce numéro de *Science&Santé* explore ces différents plans de lutte, avec la vigilance en fil rouge.

**Yann Cornillier**  
Rédacteur en chef

## CONTENTS



### → À LA UNE

#### 4 BPCO

À la recherche d'un second souffle

### → DÉCOUVERTES

#### 6 Infarctus du myocarde

Agir sur le système immunitaire

#### 8 Réparation musculaire

Le double jeu des macrophages

#### 10 Immunogénétique

Des souris et des hommes... Et leurs gènes

### → TÊTES CHERCHEUSES

#### 14 Prix Inserm 2013 Le sens de la recherche

### → REGARDS SUR LE MONDE

#### 19 Neurosciences Une télécommande cérébrale

### → CLINIQUEMENT VÔTRE

#### 20 Sclérose en plaques

Une révolution thérapeutique

#### 22 Tests génétiques

Une *checklist* pour un meilleur suivi

### → GRAND ANGLE

#### 24 Virus émergents

Comment garder le contrôle ?

### → MÉDECINE GÉNÉRALE

#### 36 Maladies chroniques

Leurs racines plongent dans l'enfance

### → ENTREPRENDRE

#### 40 Valorisation

Les critères du succès

### → OPINIONS

#### 42 Dons et greffes d'organes

Comment changer la donne ?

### → STRATÉGIES

#### 44 Médecine personnalisée

Aviesan présente sa stratégie à l'Europe

#### 45 Handicap

L'Inserm impliqué !

### → BLOC-NOTES

#### 46 La recherche de l'art#2

#### 48 Thomas Tursz - La nouvelle médecine du cancer



© PATRICK ALLARD/REA

# À la recherche d'un second souffle

**Selon l'OMS, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sera, en 2030, la 3<sup>e</sup> cause de mortalité dans le monde. Sans plus attendre, la recherche s'investit pour mieux comprendre les mécanismes à l'origine de cette maladie et trouver de nouveaux traitements. Une Journée mondiale lui est consacrée, le moment de faire le point.**

**B**PCO. Derrière ce sigle se cache une maladie méconnue et sous-diagnostiquée qui touche pourtant près de 3,5 millions de Français. Causede par l'inhalation de particules toxiques, la broncho-pneumopathie chronique obstructive se manifeste d'abord par une toux expectorante et un essoufflement à l'effort. Non traités, ces symptômes empirent jusqu'à l'insuffisance respiratoire, voire jusqu'au décès. Près de 16 000 personnes en meurent ainsi chaque année en France. Or, il n'existe que des traitements symptomatiques prescrits selon la gravité de l'obstruction bronchique (voir encadré). « *Comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la maladie est donc essentiel pour identifier de nouvelles voies thérapeutiques* », assure Michel Aubier (☛), de l'université Paris-Diderot.

Le responsable de plus de 80 % des cas de BPCO est bien connu : le tabagisme. Les autres patients développent généralement la maladie suite à une exposition à des poussières ou des polluants dans certains métiers liés à l'agriculture, au bâtiment ou encore à l'industrie minière. Tous ont en commun une inflammation majeure des

**La mesure du débit respiratoire permet de dépister la BPCO.**

bronches dues à l'inhalation chronique de composants toxiques qui « déclenche une réponse immunitaire mobilisant différents types cellulaires : macrophages, neutrophiles ou encore lymphocytes. Ceux-ci libèrent alors une myriade de médiateurs inflammatoires : cytokines, protéases », explique Jorge Boczkowski (☛) de l'Institut Mondor de Créteil.

Cette inflammation entraîne une modification structurelle irréversible de l'appareil respiratoire dénommée « remodelage bronchique ». « *Au niveau des bronches, il se caractérise notamment par une fibrose pérbronchique. Les tissus deviennent cicatriciels, ce qui se traduit par un épaississement de la paroi des petites voies aériennes*, détaille Michel Aubier. En parallèle, le muscle lisse qui aide à la circulation de l'air dans les bronches augmente de volume. » Ces deux phénomènes provoquent un rétrécissement du calibre des bronches, d'où la difficulté à respirer.

Ce remodelage a aussi des répercussions sur les cellules épithéliales qui tapissent la paroi des bronches. « *Une partie d'entre elles se mettent à sécréter du mucus visqueux en excès*, poursuit Michel Aubier, et les cellules ciliées, chargées de filtrer

les particules et de ramener le mucus vers le larynx, ne jouent plus leur rôle. » Seules des expectorations peuvent dégager les bronches. Lorsqu'elles deviennent quotidiennes, on parle alors de bronchite chronique - ou « toux du fumeur » - ,

**« Comprendre les mécanismes physiologiques est essentiel pour identifier de nouvelles voies thérapeutiques, »**

un des premiers signes révélateurs de BPCO. C'est notamment sur ces anomalies épithéliales que travaille l'équipe de Michel Aubier. Elle a montré que certaines protéines libérées lors de l'inflammation, dénommées HMGB1 pour *High-mobility group protein B1*, se trouvent en plus grande quantité dans les bronches des fumeurs souffrant de BPCO. En interagissant avec certains



© FREDERIC MAIGROT/REA

**Principal responsable : le tabagisme**

☛ **Michel Aubier** : unité 700 Inserm-Université Paris Diderot-Paris 7, équipe Mécanisme du remodelage bronchique dans l'asthme sévère et la BPCO, CIC Bichat

☛ **Jorge Boczkowski** : unité 955 Inserm-Université Paris-Est-Créteil-Val-de-Marne, Institut Mondor de recherche biomédicale, équipe Physiopathologie de la BPCO et d'autres conséquences respiratoires de l'inhalation de particules de l'environnement

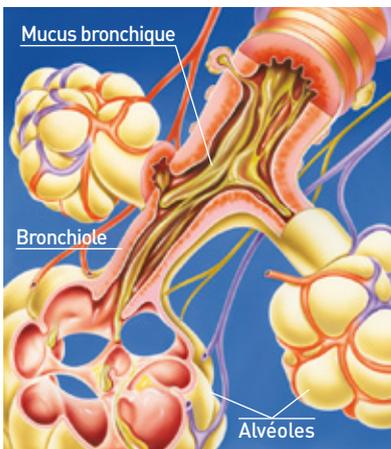
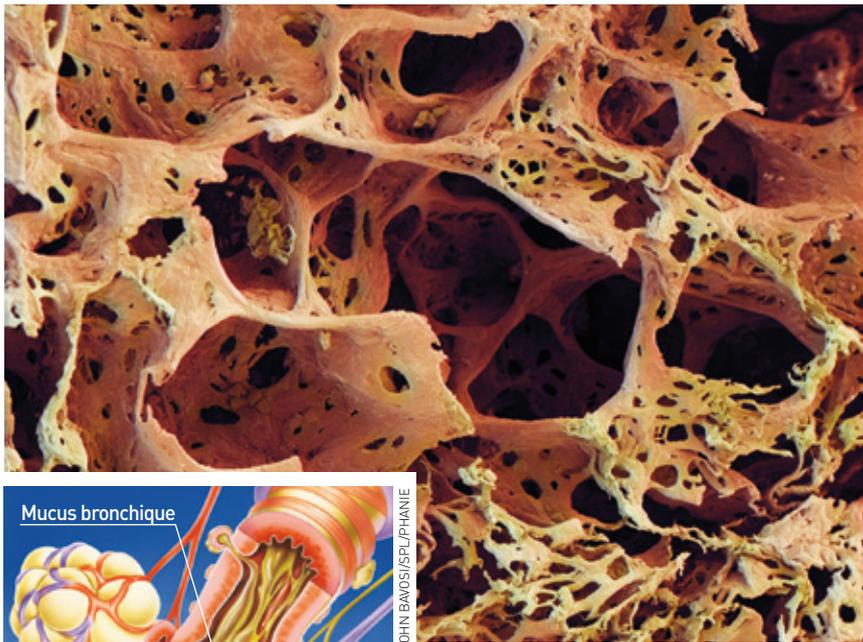
☛ **Vincent Lagente** : unité 991 Inserm-Université de Rennes 1, Foie, métabolismes et cancer

☛ **Patrick Berger** : unité 1045 Inserm - Université de Bordeaux, équipe Remodelage Bronchique

▣ N. Ferhani et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1<sup>er</sup> mai 2010 ; 181 (9) : 917-27

▣ M. Dagouassat et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1<sup>er</sup> avril 2013 ; 187 (7) : 703-14

▣ S. Mallet et al. *Inflammation Research*, 1<sup>er</sup> janvier 2005 ; 54 (1) : 31-36



© JOHN BAVOSI/SPL/PHANIE

© DR TONY BRAINS/SPL/PHANIE

**L'emphysème provoque une augmentation du volume des alvéoles pulmonaires (à gauche schéma d'alvéoles et d'une bronchiole), pouvant aboutir à la rupture de leur paroi.**

## La BPCO, cela se soigne ?

Non. Les traitements ne s'attaquent malheureusement qu'aux symptômes en fonction de sa gravité. La Haute Autorité de santé (HAS) a défini quatre stades - léger, modéré, sévère et très sévère - en fonction des capacités et volumes pulmonaires des patients. La première mesure à prendre est d'éviter les composés toxiques responsables de l'inflammation bronchique. « *Ce qui, dans la plupart des cas, signifie l'arrêt du tabac* », insiste Patrick Berger. À partir du stade modéré (-20 % de la capacité respiratoire), une réhabilitation à l'effort doit être effectuée pour réapprendre à respirer et casser le cercle vicieux du déconditionnement musculaire. Au niveau de la pharmacopée, des bronchodilatateurs peuvent être prescrits avec une durée d'action plus ou moins longue suivant la gravité de l'obstruction bronchique. Les patients les plus critiques, atteints d'insuffisance respiratoire chronique, doivent suivre une oxygénothérapie jusqu'à dix-huit heures par jour. Près de 100 000 Français vivent sous assistance respiratoire à domicile.



**La ventilation respiratoire est un des traitements de la BPCO.**

© PHOTOTAKE /GARBERA/BSIP

ces protéines contribueraient à maintenir l'inflammation et donc à accentuer le remodelage bronchique. Si elle finit par affecter les alvéoles pulmonaires, ces petites poches situées au bout des bronchioles (☞), où s'effectuent les échanges gazeux entre l'air et le sang, un « emphysème pulmonaire » peut apparaître. « *Les parois entre les alvéoles sont détruites par l'activité de protéases, libérées par le système immunitaire suite à l'inflammation. Ces enzymes ne sont plus inhibées par les mécanismes censés les contrôler. On parle de déséquilibre protéases/anti-protéases* », explique Jorge Boczkowski.

Parmi elles, on trouve notamment des métalloprotéinases matricielles (☞), comme la MMP-12. Vincent Lagente (☛), de l'université de Rennes 1, et ses collaborateurs ont montré qu'elle est présente en plus grand nombre dans les poumons des patients. Sans parois alvéolaires, des bulles d'air restent prisonnières des poumons, ce qui entraîne une réduction de la surface disponible pour absorber l'oxygène. D'où un essoufflement, d'abord à l'effort, puis au repos si rien n'est fait.

Suite à l'inflammation, les cellules alvéolaires subissent également une sénescence (☞) accélérée. Elles deviennent métaboliquement inactives tout en libérant de nouveaux médiateurs chimiques. L'équipe

médiateurs, comme l'interleukine IL-1 $\beta$ ,

de Jorge Boczkowski et leurs collaborateurs ont récemment montré que certains d'entre eux, les prostaglandines PGE2, perpétuent, voire amplifient la sénescence des fibroblastes, ces cellules du tissu conjonctif qui en synthétisent les principaux constituants (fibres et collagène). Et cela accentue l'inflammation des alvéoles et *in fine* leur destruction.

Cibler les médiateurs de l'inflammation est donc une des voies de traitement les plus prometteuses. « *Il existe des pistes en développement qui viseraient certaines des cytokines impliquées dans la réponse immunitaire comme les interleukines ou les chimiokines,*

indique Patrick Berger (☛), pneumologue au Centre de recherche cardiothoracique de Bordeaux, dont c'est l'objet de ses travaux. *Le but ultime étant de trouver un bloqueur général de l'inflammation de la BPCO.* »

La recherche a donc fait et continue de faire de grands progrès dans la compréhension des mécanismes et de leurs interactions, et de nouvelles cibles thérapeutiques ont été mises au jour. Avec l'espoir d'obtenir prochainement un traitement efficace. En attendant, les patients retiennent leur souffle. ■

Simon Pierrefixe

**“ Le but est de trouver un bloqueur général de l'inflammation ,”**

### ☞ Bronchioles

Petites branches des voies respiratoires de moins d'un millimètre de diamètre, situées dans le prolongement des bronches

### ☞ Métalloprotéinases matricielles

Enzymes de type protéases, qui hydrolysent les protéines et modifient la matrice extracellulaire dans laquelle nos cellules sont liées.

### ☞ Sénescence

Vieillesse naturelle des cellules et des organismes

## INFARCTUS DU MYOCARDE

# Agir sur le système immunitaire

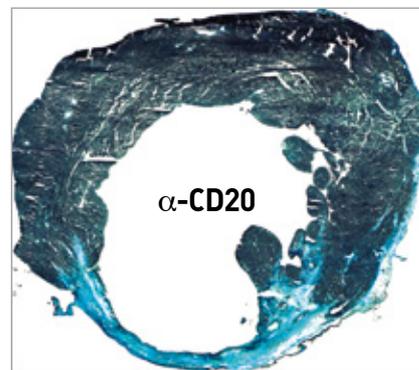
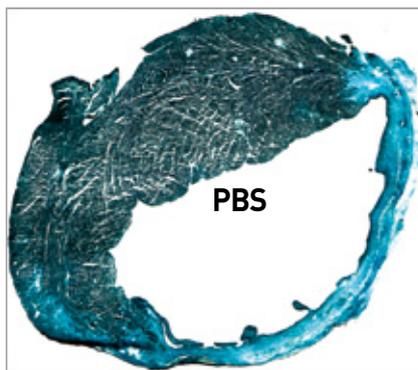
**Nouvelle piste thérapeutique dans le traitement de l'infarctus : neutraliser les lymphocytes B lors de la réponse inflammatoire devrait permettre de minimiser les lésions et d'améliorer la survie des patients.**

Les maladies ischémiques – qui entraînent une diminution de l'oxygénation d'un tissu – demeurent une cause de morbidité et de mortalité importante dans les pays développés, malgré l'amélioration des prises en charge médicamenteuses et chirurgicales. Parmi elles, l'infarctus du myocarde touche à lui seul

120 000 personnes chaque année en France. Il survient lorsque le cœur a été privé d'oxygène, quand l'une des artères qui l'irriguent est obstruée par un caillot sanguin ou par une plaque d'athérome (🔍) érodée ou détachée. Des cellules musculaires qui permettent la contraction meurent alors – le cœur est dit « infarcté » – ce qui oblige le tissu cardiaque sain restant à subir une profonde réorganisation, non sans risque. Ce remodelage est dit « hypertrophique » : le cœur se dilate au point de provoquer une insuffisance cardiaque congestive, il ne pompe plus efficacement le sang et ne peut plus assurer un débit suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme. On sait que le système immunitaire est impliqué dans les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'œuvre dans ce remodelage post-infarctus, mais son action est encore mal connue. C'est cette piste qu'explorent les équipes de Ziad Mallat et Jean-Sébastien Silvestre (👤) au Paris-Centre de recherche cardiovasculaire, au sein de l'hôpital européen Georges-Pompidou, à partir de modèles expérimentaux d'infarctus du myocarde chez la souris.

### Neutraliser les lymphocytes B

Les chercheurs sont parvenus à montrer comment le système immunitaire adaptatif (🔍) est impliqué dans le remodelage cardiaque. Après un infarctus, le tissu cardiaque endommagé est infiltré par des lymphocytes B,



L'administration d'un anticorps qui neutralise les lymphocytes B (à droite) diminue la taille de la zone infarctée (bleu turquoise) après un infarctus du myocarde chez la souris.

© JEAN-SÉBASTIEN SILVESTRE - UNITÉ 970 INSERM

### 🔍 Athérome

Épaississement progressif de la paroi des artères par dépôt de plaques de graisse

### 🔍 Système immunitaire adaptatif

Lymphocytes T et B, à l'origine de la réponse immunitaire spécifique, fondée sur la reconnaissance des antigènes de l'élément étranger

### 🔍 Anticorps

Protéine capable de reconnaître une autre molécule, et seulement celle-ci

### 🔍 Lymphome

Cancer du système lymphatique qui se développe aux dépens de lymphocytes.

qui attirent sur les lieux des monocytes – les éboueurs du système immunitaire – ce qui aggrave encore les lésions. « Cet effet repose sur la capacité des lymphocytes B à libérer une protéine, la chimiokine CCL7, qui facilite la mobilisation des monocytes de la moelle osseuse vers le sang et ainsi leur infiltration délétère dans le tissu cardiaque », précise Jean-Sébastien Silvestre. « La compréhension fine et complète des interactions entre les différents acteurs de la réaction immuno-inflammatoire et les principales atteintes tissulaires du cœur infarcté constitue un enjeu thérapeutique majeur et pourrait amener au développement de nouvelles approches pour le traitement des patients présentant un infarctus du myocarde », ajoute-t-il.

D'ailleurs, en administrant un anticorps (🔍) qui neutralise les lymphocytes B, les chercheurs ont réussi à réduire la taille de l'infarctus et améliorer la fonction cardiaque chez la souris. Chez l'homme, de tels anticorps, comme le rituximab ou le bélimumab, sont déjà utilisés dans le traitement de certaines affections auto-immunes ou de lymphomes (🔍). « Il semble ainsi particulièrement intéressant de tester leur efficacité dans le traitement des patients », s'enthousiasme le chercheur. Les équipes de Ziad Mallat et Jean-Sébastien Silvestre vont d'ailleurs prochainement débiter un essai clinique pour en évaluer les effets chez l'homme. ■ Hélène Perrin

 [www.parcc.inserm.fr](http://www.parcc.inserm.fr)

👤 Ziad Mallat et Jean-Sébastien Silvestre : unité 970 Inserm - Université Paris-Descartes, PARCC

📄 Y. Zougarri et al. *Nature Medicine*, septembre 2013 (en ligne) doi:10.1038/nm.3284

**IMMUNITÉ**

**Les cohésines se dévoilent**

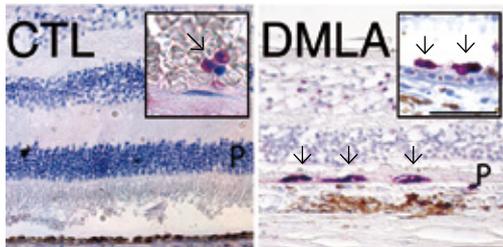
À chaque infection, le corps produit des anticorps ou immunoglobulines (Ig) pour lutter contre les agents infectieux entrants. Ils se répartissent en cinq classes : IgM, IgD, IgG, IgA et IgE. Mais au départ, seules les formes IgM et IgD sont produites par les lymphocytes B ; les autres le sont après un premier contact avec un pathogène. Pour les produire, il est nécessaire de rapprocher des régions d'ADN qui sont éloignées, les casser, puis les réparer. Ce processus, dit de commutation isotypique, se réalise notamment grâce à la protéine nommée *Activation Induced Cytidine Deaminase* (AID), qui induit des dommages à l'ADN. Pour décrypter la régulation précise de ce processus, Anne-Sophie Thomas-

Claudepierre (☛) et Ebe Schiavo (☛), de l'équipe de Biologie moléculaire des lymphocytes B dirigée par Bernardo Reina San Martin (☛), à l'IGBMC, se sont intéressés aux protéines qui s'associent à AID. Ils ont montré que les cohésines, dont le rôle dans la réparation de l'ADN est connu, interagissent avec la protéine AID. Preuve est faite aussi qu'elles participent au rapprochement des régions d'ADN et à leur réparation et qu'elles se révèlent essentielles au processus de commutation isotypique et donc à la défense de l'organisme. **F. B.**

☛ Anne-Sophie Thomas-Claudepierre, Ebe Schiavo et Bernardo Reina San Martin : unité 964 Inserm/UMR 1704 CNRS - Université de Strasbourg  
 ☛ A.-S. Thomas-Claudepierre et al. *The Journal of Experimental Medicine*, octobre 2013 (en ligne) doi : 10.1084/jem.20130166

**DMLA**

**Le monocyte inflammatoire**



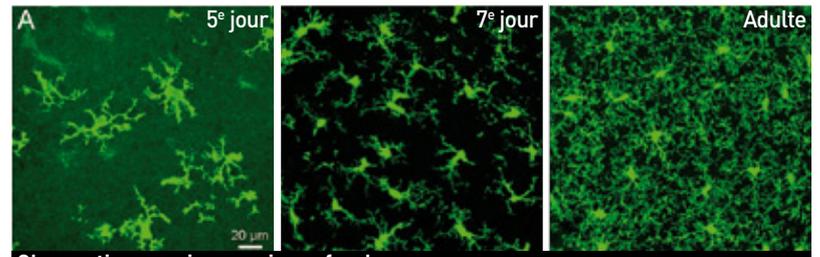
© FLORIAN SENNLAUB/INSERM

Coupe de rétine d'un donneur sain (à gauche), d'un patient atteint de DMLA (à droite) où les monocytes inflammatoires (flèches) infiltrent la lésion et la rétine.

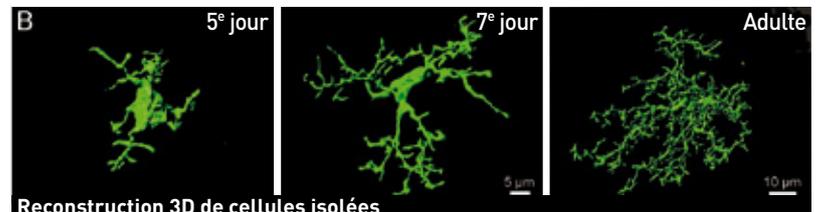
Première cause de cécité dans le monde industriel, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) existe dans deux formes cliniques : néovasculaire et atrophique. Celle-ci est caractérisée par une lésion bien délimitée des photorécepteurs qui s'étend et détruit la vision centrale. Ses mécanismes biologiques sont mal compris. Si des progrès considérables ont été accomplis pour traiter la forme néovasculaire, il n'existe actuellement aucun traitement efficace pour stopper la lente expansion de l'atrophie dans l'autre forme. Les travaux conduits en collaboration par le laboratoire de Florian Sennlaub (☛), à l'Institut de la vision, et celui de Christophe Combadière (☛), de l'unité Immunité et infection, viennent de démontrer que le taux de la chimiokine (☛) CCL2 est élevé dans les yeux des patients atteints d'une DMLA atrophique et que des

**CERVEAU**

**Maturation en bandes organisées**



Observation en microscopie confocale



Reconstruction 3D de cellules isolées

Un corps cellulaire qui se réduit, des prolongements qui se développent... Les cellules microgliales du système nerveux central des souris subissent des

modifications morphologiques durant les premiers jours de la vie postnatale, comme l'illustrent ces images au 5<sup>e</sup> jour, au 7<sup>e</sup> et à l'âge adulte. Ces observations, notées par Isabelle Arnoux (☛), étudiante en thèse dans l'équipe d'Étienne Audinat (☛), font suite à de premiers travaux de ces chercheurs. Ils avaient, en effet, déjà prouvé que ces cellules, impliquées dans l'immunité du système nerveux, influençaient l'étape de maturation des synapses du cortex somatosensoriel (☛). Ils montrent aujourd'hui qu'elle s'accompagne

des changements de formes observés et de l'expression de plusieurs protéines. Notamment, la sous-unité du canal potassique Kv1.3, qui pourrait être en cause dans la migration de ces cellules, et des récepteurs qui participent aux phénomènes de chimiotaxie (☛) et de phagocytose (☛) en jeu dans ce processus. Détection, migration, destruction : la maturation a un véritable plan d'attaque. **F. B.**

☛ Isabelle Arnoux, Étienne Audinat : unité 603 Inserm/CNRS - Université Paris-Descartes, Neurophysiologie, nouvelles microscopies  
 ☛ I. Arnoux et al. *GLIA*, octobre 2013 ; 61 (10) : 1582-95

**☛ Cortex somatosensoriel**

Partie du cerveau qui traite les informations relatives au toucher.

**☛ Chimiotaxie**

Mouvement d'une cellule en réponse à un stimulus chimique

**☛ Phagocytose**

Capture, ingestion et destruction de particules ou micro-organismes

monocytes (☛) inflammatoires, exprimant fortement le récepteur CCR2 de cette chimiokine, sont recrutés de la circulation vers la lésion atrophique. Les auteurs ont ainsi démontré chez des souris que ces monocytes inflammatoires sont toxiques pour les photorécepteurs et que l'inhibition de leur recrutement stoppe la dégénérescence. Bloquer l'interaction entre CCL2 et les monocytes exprimant CCR2 pourrait constituer une voie prometteuse pour empêcher l'inflammation chronique sous la rétine dans la DMLA atrophique. **C. G.**

☛ Florian Sennlaub : unité 968 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie  
 ☛ Christophe Combadière : unité 945 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie  
 ☛ F. Sennlaub et C. Avyinet et al. *EMBO Mol Med*, 21 octobre 2013 (en ligne) doi : 10.1002/emmm.201302692

**☛ Chimiokine**

Petite protéine fonctionnant par attraction chimique capable d'activer les cellules du système immunitaire

**☛ Monocyte**

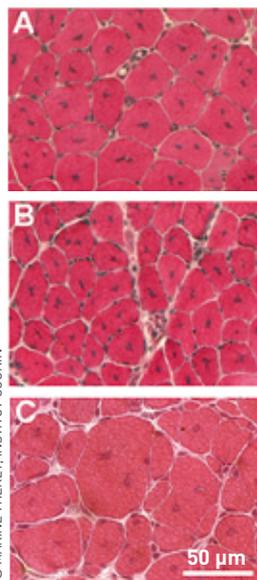
Type de globule blanc capable de capturer, ingérer et détruire des particules ou des micro-organismes

© ISABELLE ARNOUX, ETIENNE AUDINAT/UMR 603 INSERM

## RÉPARATION MUSCULAIRE

# Le double jeu des macrophages

Premières défenses de l'organisme en cas d'infection, les macrophages de notre système immunitaire pèsent sur la régénération des fibres musculaires, après un traumatisme. Comment ? En déclenchant puis en stoppant l'inflammation. Un changement de profil régi par une enzyme, l'AMPK. Décryptage.



Les sportifs le confirmeront : réduire la durée de l'inflammation après une blessure musculaire est la clé d'une bonne récupération. Le muscle squelettique, qui conserve à l'état adulte la capacité de se régénérer entièrement après un dommage, dispose à cet effet d'une batterie d'outils. Parmi eux, les macrophages,

des cellules du système immunitaire inné qui, en tant que première barrière de défense, envahissent rapidement le muscle lésé. Sous leur action, les précurseurs myogéniques, à l'origine des nouvelles fibres musculaires, prolifèrent. Seconde étape importante : la phase de résolution de l'inflammation. Car « si la

réaction pro-inflammatoire dure trop longtemps, certains produits de celle-ci peuvent devenir toxiques pour les cellules et les tissus sains risquent d'être détériorés, précise Bénédicte Chazaud (☛) de l'Institut Cochin à Paris. Diminuer l'inflammation est donc indispensable pour que le tissu se régénère correctement. » Or, les macrophages y détiennent un rôle majeur, en phagocytant les débris cellulaires et tissulaires présents. Ils basculent ainsi d'un profil pro-inflammatoire vers un état anti-inflammatoire et stimulent la différenciation terminale des précurseurs myogéniques en fibres musculaires. Afin de mieux comprendre les mécanismes de ce revirement, l'équipe de la chercheuse a étudié l'implication d'une enzyme, l'AMPK (5' adenosine monophosphate-activated protein kinase), principale régulatrice du niveau énergétique de la cellule. Les travaux réalisés sur des souris déficientes en AMPKα1, une des sous-unités constitutives de l'enzyme, ont montré que ces rongeurs avaient un défaut de régénération musculaire. Leurs macrophages pro-inflammatoires présentaient, en effet,

réaction pro-inflammatoire dure trop longtemps, certains produits de celle-ci peuvent devenir toxiques pour les cellules et les tissus sains risquent d'être détériorés, précise Bénédicte Chazaud (☛) de l'Institut Cochin à Paris. Diminuer l'inflammation est donc indispensable pour que le tissu se régénère correctement. » Or, les macrophages y détiennent un rôle majeur, en phagocytant les débris cellulaires et tissulaires présents. Ils basculent ainsi d'un profil pro-inflammatoire vers un état anti-inflammatoire et stimulent la différenciation terminale des précurseurs myogéniques en fibres musculaires. Afin de mieux comprendre les mécanismes de ce revirement, l'équipe de la chercheuse a étudié l'implication d'une enzyme, l'AMPK (5' adenosine monophosphate-activated protein kinase), principale régulatrice du niveau énergétique de la cellule. Les travaux réalisés sur des souris déficientes en AMPKα1, une des sous-unités constitutives de l'enzyme, ont montré que ces rongeurs avaient un défaut de régénération musculaire. Leurs macrophages pro-inflammatoires présentaient, en effet,

© MARINE THÉRET, INSTITUT COCHIN

## OQUESACO ? comme Ocytocine

La signification de son nom en grec, « accouchement rapide », illustre l'un des premiers effets découverts : déclencher et accélérer l'accouchement. Depuis, les chercheurs ne cessent de révéler d'autres fonctions de cette hormone produite par l'hypothalamus, une structure capitale du système nerveux central impliquée dans les émotions. L'ocytocine jouerait ainsi un rôle dans l'attachement entre la mère et l'enfant, et participerait au plaisir ressenti lors des interactions sociales. Ces dernières seraient d'ailleurs améliorées chez les autistes de haut niveau après inhalation de l'hormone. À l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (☛), une équipe a récemment démontré que l'ocytocine entraînait un effet antalgique chez le nourrisson au moment de la naissance, lui évitant de trop souffrir lors de cet événement traumatisant. Une autre a également mis en évidence, chez la souris, que l'hormone permet de rétablir un réflexe de succion chez les nouveau-nés qui en étaient dépourvus. Un espoir pour les bébés humains souffrant de troubles du comportement alimentaire ? J. C.

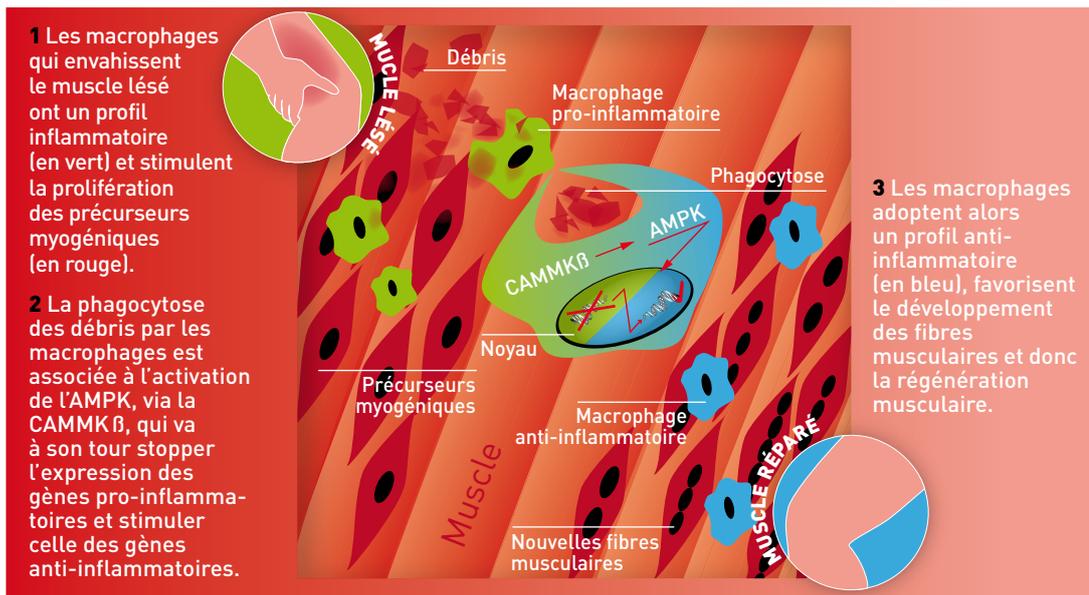
☛ Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed) : unité 901 Inserm - Aix-Marseille Université, équipes Impact de la génétique et l'épigénétique sur le neurodéveloppement : investigation du syndrome de Prader-Willi et Activités précoces dans le cerveau en développement

## Malformations cérébrales

### Un nouveau gène impliqué

Avec la formation d'amas de neurones dans des parties inappropriées du cerveau, les hétérotopies nodulaires périventriculaires (HNP) peuvent se traduire par une multitude de troubles : hypotonie, déficit intellectuel, épilepsie. Si l'implication de plusieurs gènes avait déjà été prouvée, la collaboration de Renzo Guerrini, de l'Université de Florence, avec une équipe internationale de cliniciens et de

chercheurs, menée par Carlos Cardoso (☛), de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée, a permis d'en identifier un nouveau : *C6orf70*. Grâce à une approche combinant hybridation génomique comparative (☛) et séquençage de l'exome (☛) entier, réalisée sur 27 patients, les chercheurs ont montré que l'absence du gène *C6orf70* est une cause d'apparition d'HNP. Il code pour une protéine impliquée dans le trafic

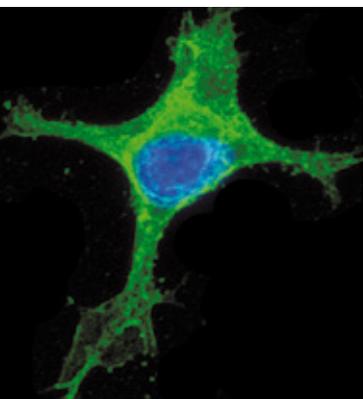


une activité phagocytaire réduite et échouaient, *in vitro* et *in vivo*, à adopter un profil anti-inflammatoire. De plus, il semble qu'une autre protéine intervienne dans le basculement des macrophages vers un profil anti-inflammatoire, la CaMKKβ, qui provoque l'activation de l'AMPK en amont. Les chercheurs ont montré que l'utilisation d'un inhibiteur de la CaMKKβ prévenait ce changement d'état. Ces travaux témoignent pour la première fois du rôle prépondérant joué par l'AMPK dans la régulation de

l'inflammation. Ils ouvrent également de nouvelles pistes pour comprendre les effets de certains composés anti-inflammatoires. « *Il est encore prématuré d'envisager une application clinique car la séquence précise des événements reste à déterminer. On sait juste que donner des anti-inflammatoires trop tôt empêche le muscle de bien se réparer. Mais ces travaux attestent d'un concept en pleine émergence: métabolisme et inflammation sont liés !* », conclut Bénédicte Chazaud. ■ **Véronique Meder**

**« Diminuer l'inflammation est indispensable pour que le tissu se régénère »**

• **Bénédicte Chazaud** : unité 1016 Inserm/ CNRS - Université Paris-Descartes, équipe Environnement des cellules souches et homéostasie du muscle squelettique  
 ■ R. Mounier, et al. *Cell Metabolism*, 6 août 2013 ; 18 : 251-64



**C6ORF70, une protéine qui joue un rôle important dans la migration neuronale.**

**Hybridation génomique comparative**

Technique permettant de repérer des variations du nombre de copies dans l'ADN

**Exome**

Ensemble des parties codantes du génome

• **Carlos Cardoso** : unité 901 Inserm - Aix-Marseille Université, Inmed

■ V. Conti et al. *Brain*, 20 septembre 2013 (en ligne) doi : 10.1093/brain/awt249

intracellulaire qui joue un rôle important dans la migration neuronale, et va permettre de développer un nouvel outil de diagnostic pour une meilleure prise en charge des patients. **F. B.**

**Cancer du poumon**  
**Une capsule qui transporte aussi de l'espoir**

Il fut un temps où l'on ne parvenait pas à administrer la molécule d'étoposide sans altérer son action ou induire de toxicité. Les coupables : les composés que l'on devait ajouter pour l'emballer et la solubiliser. Pourtant, ce produit reste le principal atout pour lutter contre le cancer du poumon. Aujourd'hui, les risques sont en voie de disparition puisque Benjamin Saliou (☞) et l'équipe Micro- et nanomédecines biomimétiques d'Angers ont mis au point une nouvelle nanocapsule lipidique capable, *in vitro*, de solubiliser la molécule

et de la transporter dans le plasma. Cette capsule, deux fois plus petite que les anciennes (54 nanomètres environ), peut être produite à grande échelle et permet de charger et décharger davantage d'étoposide que les précédentes tout en s'affranchissant de leurs inconvénients. Un espoir de nouveau traitement pour cette maladie qui représente la première cause de mortalité par cancer tous sexes confondus.

**F. B.**  
 • **Benjamin Saliou** : unité 1066 Inserm - Université d'Angers  
 ■ B. Saliou et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9 octobre 2013 ; 50 (2) : 172-80

# IMMUNOPHÉNOLOGIE

## Des souris et des hommes... Et leurs gènes

Et si l'avenir thérapeutique de l'homme, c'était la souris ? C'est en tout cas le parti pris du centre d'immunophénomique (♀) de Marseille-Luminy. Ici, on crée des souris génétiquement modifiées pour, entre autres, tester leur réaction immunitaire face à des agents infectieux. Visite de ce nouveau centre qui fête sa première année.



© REPORTAGE PHOTO : FRANÇOIS GUÉNÉ/INSERM

Dans le massif des calanques de Marseille, le long d'une route qui serpente à travers le parc de Luminy, un nouveau bâtiment accueille les visiteurs : 3 500 m<sup>2</sup> abritant du matériel de haute technicité, bientôt 50 000 souris et une quarantaine de chercheurs, ingénieurs et techniciens. Bienvenue au Centre d'immunophénomique (Ciphe), inauguré en décembre 2012, et qui sur le point de fêter sa première année. Mais il existait déjà dans la tête de son directeur, Bernard Malissen (♂), depuis 2007. Sa raison d'être ? Créer de façon standardisée des modèles murins destinés à l'étude du système immunitaire.

**Bernard Malissen**  
immunologiste, à l'origine du Ciphe

génétiquement grâce à un vecteur (♀), puis elles sont mises en culture avant d'être micro-injectées dans un blastocyste, un embryon de quelques cellules. Celui-ci est ensuite implanté dans une souris pseudogestante (♀). Si la chance est de la partie, certains souriceaux seront porteurs de la modification génétique souhaitée au niveau de leurs cellules reproductrices. Il ne reste alors plus qu'à les croiser – naturellement – pour obtenir des souris porteuses de

### Immuno-phénomique

Elle vise à capturer, par des approches standardisées et massivement parallèles, l'état fonctionnel de l'ensemble des cellules qui composent le système immunitaire.

« Maintenant que le génome humain est séquencé, il s'agit de le traiter massivement et d'identifier la fonction de chacun des gènes », explique-t-il. La proximité génétique de la souris et de l'homme fait du petit mammifère un modèle particulièrement approprié pour la recherche sur les maladies touchant l'être humain. L'idée est simple : pour chacun des gènes, créer une souris qui en soit dépourvue. Et observer ce qui se passe. « C'est un peu comme avec une voiture, si on enlève une pièce, on voit tout de suite si elle peut continuer à rouler ou pas. Mais le problème peut aussi se révéler tardivement si c'est la roue de secours qui a été supprimée... »

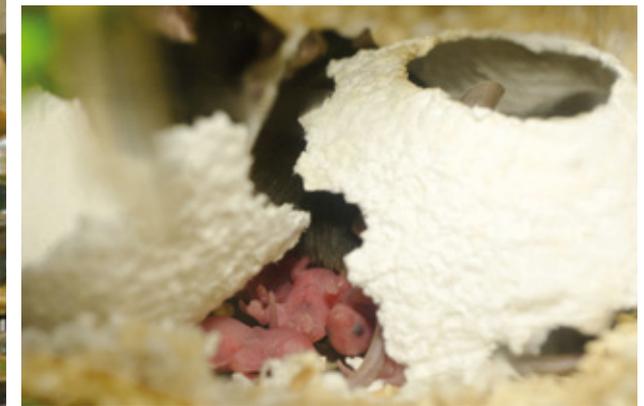
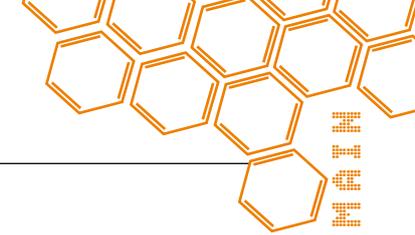
### Création d'une souris

Pour créer une souris, comment s'y prend-on ? C'est très facile... ou presque, si l'on en croit Frédéric Fiore (♂), responsable du service Ingénierie génétique. Des cellules souches embryonnaires de souris sont modifiées



Vider la litière sale des cages, c'est le rôle du robot-laveur, dont Victor Pierrini, technicien laverie, surveille le bon fonctionnement.

♣ Bernard Malissen : unité 1104 Inserm/ CNRS - Aix-Marseille Université, Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, US 12 Ciphe  
♣ Frédéric Fiore : US 12 Inserm, Ciphe  
♣ Nicolas Lévy : unité 910 Inserm - Aix-Marseille Université



Bientôt 50 000 souris dans l'animalerie dirigée par Anne Gillet. Pour faciliter leur gestion, elles sont hébergées dans des cages rangées sur des portoirs style bibliothèque. À droite, des souriceaux d'un jour

**Vecteur**

Molécule d'ADN qui permet la propagation de séquence génétique d'intérêt

**Femelle pseudogestante**

Femelle accouplée avec un mâle stérile pour déclencher le programme hormonal d'une grossesse

**Nucléotide**

Molécule de base de l'ADN

la mutation dans toutes leurs cellules. « Il faut entre 12 et 16 mois, selon la complexité du modèle, pour livrer une lignée de souris correspondant à la demande », précise Frédéric Fiore. En 2013, le Centre a enregistré près de quarante commandes de prestations pour générer des lignées de souris pour des clients extérieurs et en a produit une trentaine dans le cadre de l'infrastructure de biotechnologies Phenomin (voir encadré).

**Un hébergement sécurisé**

Car le Ciphe est à la fois partenaire d'un programme international et une unité de service qui assure la production de mutations pour des demandes individuelles : « Nous répondons à la commande de laboratoires extérieurs qui souhaitent obtenir des mutations plus précises, comme le remplacement d'un nucléotide [A] par un autre. » Cela a été le cas de Nicolas Lévy (☞), de l'unité Inserm Génétique médicale et génomique fonctionnelle. Après avoir identifié le gène responsable de la progéria, maladie qui entraîne un vieillissement prématuré, il a pu tester une thérapie ciblée sur des souris modèles créées au Ciphe, alors que le Centre n'avait pas encore intégré ses locaux.



Les souris qui viennent de l'extérieur n'ont pas forcément le statut sanitaire requis (SOPF, *Specific and Opportunistic Pathogen Free*). En pratiquant des fécondations *in vitro* et

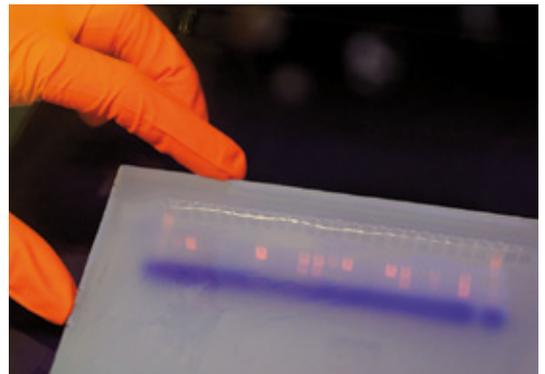
l'implantation des embryons dans des mères porteuses maintenues dans des espaces confinés, Amandine Sansoni veille à obtenir des souriceaux exempts de pathogènes.

© REPORTAGE PHOTO : FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

## National, européen et international

Unique en son genre, le Ciphe n'est pas pour autant seul. Avec l'Institut clinique de la souris (ICS) d'Ilkirch (ingénierie génétique et caractérisation phénotypique) et le laboratoire orléanais TransGenèse et archivage d'animaux modèles (TAAM, élevage, imagerie, ingénierie génétique), il constitue l'infrastructure en santé et biotechnologie Phenomin, sorte de guichet unique à l'attention de la communauté française de recherche pour l'utilisation de modèles murins. À eux trois, les établissements créent des souris modèles, et les hébergent, établissent les cartes phénotypiques, les distribuent et même les archivent, sous forme de gamètes et d'embryons congelés. Leurs clients ? Autant les laboratoires académiques de recherche que ceux des industriels pharmaceutiques. Lauréate des Investissements d'avenir, Phenomin fait aussi partie de l'infrastructure européenne « Infracfrontier » et du consortium international de phénotypage de souris (IMPC) pour construire une véritable encyclopédie de la fonction des gènes chez ce petit mammifère.

Toutes les lignées produites sont hébergées au sein même du Centre. Lanimalerie, le domaine d'Anne Gillet (☛), occupe tout le sous-sol. Pour le moment, seuls 3 981 petits muridés sont enregistrés. « *Mais nous pourrions en accueillir jusqu'à 50 000 !* », prévoit la responsable. Pour leur rendre visite, combinaison de coton non tissé, charlotte, masque, chaussons de protection et gants sont de rigueur. Dans les couloirs ou à l'entrée des sas conduisant aux salles, des affichettes rappellent les procédures à suivre pour éviter les contaminations. Car l'une des spécialités du Ciphe, c'est l'analyse du système immunitaire : il serait donc malvenu qu'un pathogène non contrôlé vienne fausser les expériences.



Comment savoir si une souris possède la mutation requise ? En lui prélevant un petit bout de queue et en analysant l'ADN de ses cellules. Coupés par des enzymes,

les fragments d'ADN migrent en fonction de leur poids sous l'action d'un champ électrique dans un gel d'agarose. L'observation sous lumière UV permet de les visualiser.

## Le passage au laser

C'est à l'étage du dessus que Marie Malissen (☛), responsable du module d'Immunophénotypage, Hervé Luche (☛), responsable R&D, et Pierre Grenot (☛), responsable des équipements, caractérisent l'état fonctionnel du système immunitaire des souris, exposées

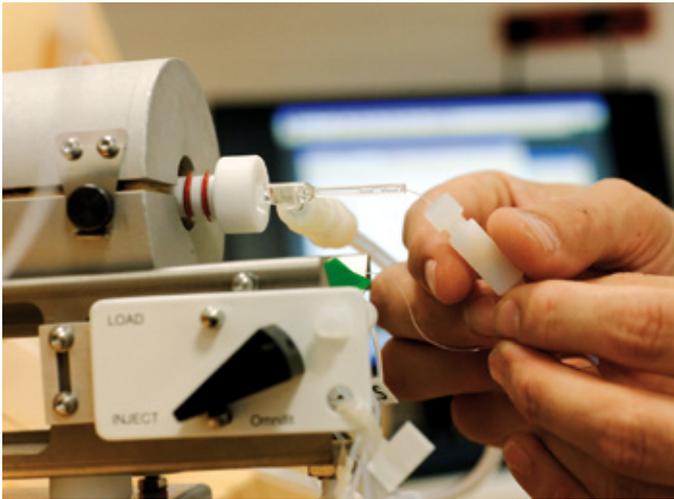
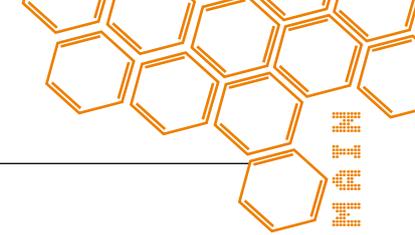
à tel ou tel pathogène. Ce qui revient à analyser les cellules sanguines contenues dans la rate ou les ganglions. Leur arme ? La cytométrie en flux. Cette technique permet de faire défiler les cellules étudiées à grande vitesse dans le faisceau d'un laser. Celles-ci sont mises en présence d'anticorps, spécifiques de telle ou telle protéine exprimée à la surface de leur membrane. Lorsqu'une cellule passe devant le laser, la lumière réémise par les marqueurs fluorescents couplés aux anticorps permet d'indiquer à quelle population elle appartient : lymphocytes B CD4, CD8, granulocytes...

Pierre Grenot dissèque une rate de souris pour l'analyse des cellules immunitaires contenues dans cet organe lymphoïde secondaire, lieu de passage, d'accumulation, et de rencontre des antigènes (☛) et des cellules de l'immunité.



## ☛ Antigène

Molécule reconnue par un anticorps et capable de déclencher une réponse immunitaire



Mise en place de la ligne d'injection des cellules dans le nébulisateur du cytomètre de masse.



Ici, Hervé Luche explique l'intérêt d'un outil de *clusterisation* : il permet de mettre en évidence les

variations immunologiques entre deux groupes de souris au sein d'une même population.

Un des enjeux de l'immunophénotypage : présenter les résultats des analyses de façon claire.

### Un labo de sécurité niveau 3

Depuis peu, l'équipe a fait l'acquisition d'un cytomètre de masse qui suscite son enthousiasme : « Avec le cytomètre en flux, on peut prendre en compte jusqu'à 18 paramètres. Le cytomètre de masse, lui, peut en analyser jusqu'à 50 », insiste Hervé Luche. Dans cette machine à l'originale couleur orange saumoné, les cellules défilent à la vitesse de 1 000 par seconde, et les anticorps, étiquetés cette fois avec des métaux rares, sont identifiés par un spectromètre de masse. « Cette technique d'analyse permet de détecter

et d'identifier des molécules par mesure de la masse de l'atome auquel est lié l'anticorps », explique Marie Malissen. Au sein de l'unité de service, la R&D n'est pas absente : pour rester dans la course à la technologie et optimiser le temps de traitement, les membres du module Immunophénotypage standardisent les manipulations, mettent au point des combinaisons d'anticorps et marqueurs fluorescents qui font la spécificité du Ciphe...



© REPORTAGE PHOTO : FRANÇOIS QUÉNÉ/INSERM

Très bientôt, le laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (BSL3 pour *BioSafetyLevel 3*), correspondant à l'utilisation d'agents biologiques hautement pathogènes pour l'homme, sera opérationnel et disposera des autorisations réglementaires nécessaires à son activité. « Les lignées de souris pourront alors être soumises à des tests infectieux et examinées en toute sécurité dans des zones confinées », assurent Philippe Hoest (☛) et Jean-Pierre Gorvel (☛), les responsables, respectivement Sécurité et Sûreté biologique et scientifique, de la plateforme BSL3. Nul doute que ces chercheurs passionnés participeront à élucider la complexité du système immunitaire, offrant des perspectives thérapeutiques d'envergure. ■

Julie Coquart

Philippe Hoest explique la gestion sans faille du traitement d'air pour maintenir le niveau 3 de sécurité biologique. Un « étage » technique court ainsi sous tout le bâtiment, où chaque gaine et circuit sont clairement identifiés.

☛ Anne Gillet, Philippe Hoest, Hervé Luche, Pierre Grenot : US 12 Inserm, Ciphe

☛ Jean-Pierre Gorvel et Marie Malissen : unité 1104 Inserm/CNRS - Aix-Marseille Université, Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, US 12 Ciphe



L'installation d'un microscope biphotonique - pour suivre de manière dynamique les événements moléculaires à l'intérieur d'une cellule vivante - en milieu BSL3 est une première. Pour faciliter sa maintenance, il a été installé en deux parties : le tableau de pilotage, avec les bancs laser, dans une zone non classée, et la partie observation en salle blanche (moins de 352 000 particules de 0,5 µm/m<sup>3</sup> d'air).

## PRIX INSERM 2013

# Le sens de la recherche

Avant la cérémonie de remise des prix\*, le 2 décembre prochain, au Collège de France, découvrez les huit chercheurs et ingénieurs lauréats des Prix Inserm. Pour la première fois cette année, le prix Opecst-Inserm récompense l'apport socio-économique d'un chercheur.

### Grand Prix **STANISLAS DEHAENE**

## La conscience des chiffres et des lettres



© INSERM/DELAPIERRE PATRICK

#### J'AI DÉCIDÉ D'ÊTRE CHERCHEUR...

... le jour où mon père m'a appris que ce terme remplaçait celui d'inventeur, un métier fantasmé qui m'obnubilait depuis toujours. J'avais une dizaine d'années et j'étais un gamin très bricoleur. Je faisais de la menuiserie, de la programmation, je démontais tous les appareils qui me tombaient dans les mains !

**Que se passe-t-il dans le cerveau lors d'une opération mathématique ? Comment la lecture ou le calcul façonnent-ils nos connexions neuronales ? L'état de conscience est-il doté d'une signature cérébrale caractéristique ? Autant de questions qui passionnent Stanislas Dehaene, professeur de psychologie cognitive au Collège de France.**

Après *La bosse des maths*, *Les neurones de la lecture* et *Apprendre à lire*, Stanislas Dehaene finalise son dernier ouvrage, rédigé directement en anglais, *Consciousness and the brain*, également publié en français. Le neuroscientifique, mathématicien d'origine, aujourd'hui professeur au Collège de

France, se pique donc d'écriture. « J'aime que mes livres aient des références littéraires : Prévert, Perec, Nabokov... », évoque-t-il, rêvant à l'avènement d'une autre culture, « fusion entre les réflexions philosophiques et humanistes et les grandes avancées scientifiques ». Pour l'heure, il participe surtout à la synthèse entre les sciences cognitives et la neurologie, venant ainsi clore un débat vieux de 25 ans, qui animait ses deux maîtres, Jacques Mehler et Jean-Pierre Changeux. Quand le jeune normalien les a connus, le premier

s'attachait à l'étude des algorithmes du cerveau sans se soucier du support biologique, tandis que le second se focalisait sur la biologie de la pensée via l'analyse des réseaux neuronaux et de l'architecture cérébrale. Stanislas Dehaene (☛), qui dirige aussi l'unité de neuro-imagerie cognitive du centre NeuroSpin – une grande infrastructure de recherche sur le cerveau au sud de Paris –, identifie, quant à lui, les architectures cérébrales qui sous-tendent les fonctions cognitives. Il veut également comprendre « comment l'éducation transforme le cerveau, par le langage ou la lecture, par exemple ». Après avoir beaucoup travaillé sur les chiffres et les lettres, son équipe se focalise sur les signatures de la conscience. « Notre hypothèse de travail est que la conscience est issue d'un système de connexions corticales à longue distance qui permet au cerveau de diffuser de l'information, explique le chercheur. Être conscient, c'est avoir une information disponible dans l'espace de travail neuronal global. » Ses collaborateurs viennent d'identifier un marqueur qui permet de différencier les patients en état végétatif de ceux en état de conscience minimale,

difficiles à discriminer sur le plan clinique. Or, cette distinction permet de prédire leur possible récupération cérébrale. Ces travaux résultent d'une collaboration avec les neurologues Laurent Cohen et Lionel Naccache de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (☛) de la Pitié-Salpêtrière, deux amis de longue date rencontrés dans le laboratoire de Jacques Mehler, à leurs débuts dans la recherche.

C'est dans ce même lieu que Stanislas Dehaene rencontre sa future épouse, Ghislaine Dehaene-Lambertz. Neuropédiatre, elle dirige aujourd'hui l'équipe Imagerie du développement dans l'unité de son mari, et travaille ainsi avec des physiciens, informaticiens, psychologues, neurologues... Tous participent à de nombreuses études transversales. La dernière en date est un énorme projet collaboratif baptisé *Human Brain Project*. « Il s'agit d'inventer une machine qui reproduit les propriétés du cerveau humain, résume Stanislas Dehaene, en s'appuyant notamment sur des puces conçues pour imiter les neurones. » De quoi réveiller ses songes d'enfant passionné par l'intelligence artificielle...

\* Retransmission en direct sur

 [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

→ Retrouvez les portraits dans leur intégralité dans *Sciences et Avenir*, numéro de décembre

☛ Stanislas Dehaene : unité 992 Inserm/CEA - Université Paris-Sud 11  
☛ ICM : unité 975 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie

 [www.unicog.org](http://www.unicog.org)

## Prix Opecst-Inserm JACQUES GRASSI

# Quand la recherche crée des emplois

« La valorisation industrielle de la recherche est un aspect important du travail de chercheur, affirme le jeune retraité. À la fin de ma carrière, c'est de cette partie dont je suis le plus fier parce que j'ai contribué à la création de nombreux emplois. » Spécialiste de l'immuno-analyse, le chercheur a essentiellement œuvré pour le compte de la direction des Sciences du vivant du CEA. Au début des années 1980, Jacques Grassi et ses collègues décident de commercialiser les anticorps, les marqueurs et les dosages qu'ils avaient développés. L'équipe dépose son premier brevet en 1983, sur l'utilisation d'une enzyme naturelle, l'acétylcholinestérase, en tant que marqueur pour l'immuno-analyse. Le brevet rapportera 3,3 millions au laboratoire. En 1996, il développe avec Jean-Philippe Deslys, du CEA de Fontenay-aux-Roses, un test de l'encéphalopathie spongiforme bovine, la « maladie de la vache folle » qui, aujourd'hui encore, reste celui le

**J'AI DÉCIDÉ D'ÊTRE CHERCHEUR...**

... le jour où j'ai découvert que mon rêve était de parcourir les réserves africaines pour étudier les grands mammifères. Plus tard, sur le terrain, j'ai trouvé que le travail en zoologie était un peu trop rébarbatif et je me suis mis à rêver de biologie moléculaire.



plus utilisé au monde. La direction du CEA lui assigne, en 2006, la responsabilité d'un programme transversal visant à créer de l'activité économique dans le domaine des technologies pour la santé. À la clé, la création de nombreux emplois. Deux ans plus tard, en tant que directeur de l'institut thématique multi-organisme Technologies pour la santé, d'Aviesan, il a contribué à coordonner l'action des différents organismes de recherche français dans le but de faciliter les partenariats public-privé.

© INSERM/DELA PIERRE PATRICK



**Prix international OGOBARA DOUMBO**

**Un médecin-chercheur chez les Dogons**

Élevé dans la médecine traditionnelle pratiquée par ses ancêtres dans un village dogon, Ogobara Doumbo est à l'origine d'une nouvelle stratégie de prévention du paludisme, recommandée par l'OMS. « Très simple, elle fait chuter la mortalité des enfants de 80 %, précise-t-il, il suffit d'administrer les antipaludéens au bon moment. » Ses études de médecine à Bamako et son expérience dans une équipe spécialisée dans le diagnostic clinique et la parasitologie le conduisent à diriger le centre médical de Sélingué. « Nous surveillons l'explosion du potentiel épidémique des infections parasitaires liées à l'eau : bilharziose, paludisme... » Surtout, le médecin voit beaucoup d'enfants mourir du paludisme. Il rejoint alors la capitale malienne pour se consacrer à la recherche et travaille « 16 à 18 heures par jour, sept jours sur sept ». En 1984, il part consolider sa formation à Montpellier et Marseille et soutient une thèse en parasitologie. De retour au Mali, il fonde son Centre de formation et de recherche sur le paludisme à Bamako, et met sur pied un programme de lutte contre la fuite des cerveaux. Ses travaux lui permettent depuis longtemps de fréquenter le « toguna », cette case à palabres réservée aux sages, où se décide l'avenir du village.

© INSERM/PASCAL FELLOUS

**J'AI DÉCIDÉ D'ÊTRE CHERCHEUR...**

... le jour où j'ai compris que cela me permettrait d'avoir un impact plus important sur une population. Car je suis médecin avant tout. J'ai toujours voulu soigner les gens, comme mon père et mon grand-père l'avaient fait avant moi. Leur approche éthique m'a beaucoup influencé. Les malades, qui venaient consulter ces tradipraticiens dogons au village, étaient hébergés, nourris, et repartaient après guérison.

**Prix Recherche DOMINIQUE COSTAGLIOLA**

**Débusquer les paramètres cachés de l'épidémie à VIH**

Spécialiste en biostatistique et en épidémiologie, Dominique Costagliola (☛) intègre dans les années 1980 un groupe de travail sur le VIH pour en estimer les paramètres cachés comme la durée d'incubation. Elle démontre ensuite qu'on peut intervenir jusqu'au jour de la naissance pour protéger le nouveau-né de la contamination par la mère. En janvier, la chercheuse sera à la tête de l'Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique, centre de recherche collaboratif entre l'Inserm et l'université Pierre-et-Marie-Curie.

☛ Dominique Costagliola : unité 943 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie



© INSERM/DELA PIERRE PATRICK

**J'AI DÉCIDÉ D'ÊTRE CHERCHEUR...**

... le jour où j'ai compris que je n'étais pas un grand génie de la musique. J'étais également fascinée par les sciences de la vie et rêvais de partir étudier à Moscou. J'ai alors réussi tous les examens pour intégrer la meilleure université de l'ancienne Union soviétique, où j'ai découvert la biochimie.



**et GULNARA YUSUPOVA**

**La cristallographe du ribosome**

Élucider l'architecture du ribosome, tel est le but de Gulnara Yusupova. D'origine kazakh, la chercheuse a d'abord rejoint l'Institut de recherche sur les protéines de Moscou pour se lancer dans la course à la détermination de l'architecture 3D de cet organite spécialisé dans la conversion d'ARNm en protéines. Elle poursuit aujourd'hui ses recherches à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) (☛) de Strasbourg.

☛ IGBMC : unité 964 Inserm/CNRS - Université de Strasbourg

© INSERM/DELA PIERRE PATRICK

**Prix d'honneur DANIEL LOUVAR**

**La transdisciplinarité contre le cancer**

**D**aniel Louvard, directeur émérite du Centre de recherche de l'Institut Curie, a été formé à l'interface de la physique, de la chimie et de la biologie. Après deux doctorats, en biochimie et en sciences physiques obtenus à Marseille, il part en Californie effectuer des recherches sur les membranes cellulaires. Ensuite, direction Heidelberg, en Allemagne, au tout nouveau laboratoire européen de biologie moléculaire, puis Paris, à l'Institut Pasteur. À 34 ans, il y devient le plus jeune chef d'unité. Le spécialiste des frontières cellulaires y développe une vision globale des maladies infectieuses. Recruté à l'Institut Curie, Daniel Louvard met alors sa transdisciplinarité au service de la recherche contre le cancer. « *Je voulais comprendre la biologie du cancer à partir de l'évolution du fonctionnement cellulaire.* » À cet effet, il favorise les interactions entre physiciens et biologistes, puis entre chercheurs et médecins. En parallèle, il poursuit ses propres travaux dans l'unité de biologie cellulaire Institut Curie/CNRS où il étudie l'organisation des épithéliums, et s'intéresse aux carcinomes. Primé à plusieurs reprises, il savoure aujourd'hui le bonheur de nager dans son immense piscine biologique, « *au milieu des carpes* » et... de ses petits-enfants.



© INSERM/DELAPIERRE PATRICK

**J'AI DÉCIDÉ D'ÊTRE CHERCHEUR...**

*... le jour où mes parents m'ont offert un microscope. Ils voulaient me détourner de mes passions dangereuses. J'étais alors un sale gosse qui fabriquait des fusées ! Je soudoyais le droguiste pour obtenir des produits. Grâce au microscope, j'ai vite été fasciné par les protistes des étangs voisins.*

**J'AI DÉCIDÉ D'ÊTRE CHERCHEUR...**

*... le jour où mon voisin a été paralysé après avoir été vacciné contre la variole. J'avais donc moins de six ans quand je me suis intéressée aux maladies infectieuses et à la pharmacosurveillance. Mais c'est beaucoup plus tard, lors de ma thèse, que j'ai découvert la réalité de ce travail : chercher la vérité, tout en sachant qu'elle n'existe peut-être pas.*

 [www.ccde.fr](http://www.ccde.fr)

Rubrique réalisée par **Géraldine Magnan** (pour *Sciences et Avenir*) et **Florian Bonetto**

**Prix Innovation JOSEPH HEMMERLÉ**

**L'activateur de matériaux**

**C**et ingénieur de recherche de l'unité Biomatériaux et bioingénierie (☛) s'intéresse depuis des dizaines d'années aux relations entre le matériau et le vivant, entre l'implant et la protéine, et met au point des revêtements de surface que l'on peut rendre actifs. « *Le but, dit-il, est de guider l'avenir du biomatériau dans l'organisme.* » Aujourd'hui, il rêve de créer des prothèses que l'on garderait toute la vie.

☛ Unité 1121 Inserm - Université de Strasbourg



© INSERM/DELAPIERRE PATRICK

**J'AI DÉCIDÉ D'ÊTRE CHERCHEUR...**

*... le jour où j'ai pu observer pour la première fois des cristaux à très haute résolution, avec un microscope électronique. On y voyait des défauts, qui expliquent l'énigme de la déformation des matériaux. Sans ces dislocations, les constructions métalliques sécrouleraient. J'ai alors compris que la solution des problèmes macroscopiques se trouve dans le microscopique.*

**et VÉRONIQUE GUYONNET-DUPÉRAT**

**Des virus au service de la médecine**

**J'AI DÉCIDÉ D'ÊTRE CHERCHEUR...**

*... le jour où j'ai découvert la molécule d'ADN. J'étais au lycée, en terminale, quand je me suis prise de passion pour la double hélice. La génétique m'a ensuite emmenée vers la thérapie génique. Aujourd'hui, je développe des vecteurs qui permettent d'identifier et de soigner certaines maladies.*



© INSERM/DELAPIERRE PATRICK

**R**esponsable de la plateforme de service de Transbiomed à Bordeaux, Véronique Guyonnet-Dupérat (☛) crée et produit des vecteurs viraux pour la recherche biomédicale. Ces petits virus modifiés sont capables de transporter un gène d'intérêt ou un gène marqueur au cœur des cellules à étudier ou à détruire, comme dans le cas de cellules tumorales. La demande pour cet outil performant de transfert de gène ne cesse de croître.

☛ Véronique Guyonnet-Dupérat : unité de service 5 Inserm/CNRS - Université de Bordeaux



[www.u1121.inserm.fr](http://www.u1121.inserm.fr)  
[www.transbiomed.u-bordeaux2.fr](http://www.transbiomed.u-bordeaux2.fr)

**SUÈDE**

**Prix Nobel médecine-physiologie 2013**



**Randy Schekman**



**James Rothman**



**Thomas Südhof**

À tout moment, nos cellules communiquent et s'échangent des informations sous forme de molécules. Celles-ci se déplacent grâce à de petits compartiments, les vésicules. Et c'est précisément pour leur découverte des mécanismes de régulation de ce système de transport que deux Américains, Randy Schekman (Université de Californie à Berkeley) et James Rothman (Université de Yale), et un Allemand, Thomas Südhof (Institut Max-Planck), se partagent le prix Nobel de médecine-physiologie, édition 2013. Des travaux d'importance, puisque des perturbations de ce processus fondamental peuvent conduire à de multiples maladies : diabète de type 2, épilepsie, cancers, troubles immunitaires. **J. C.**



**ROYAUME-UNI**

**Un gène contre le VIH**

Pour la première fois, un gène humain capable d'empêcher la propagation du VIH après son entrée dans le corps a été identifié par l'équipe de Caroline Goujon, du *King's College* de Londres. Il s'agit du gène *MX2* qui code pour des protéines G permettant le transfert d'information dans la cellule. En

mimant la protéine ou en activant le gène, de nouveaux traitements, qui stimuleraient le système de défense naturelle des personnes touchées, pourraient être développés. Une approche qui supprimerait le problème de résistance aux antirétroviraux. **L. L.**

© C. Goujon et al. *Nature*, 18 septembre 2013 (en ligne) doi : 10.1038/nature12542

**Forte mortalité infantile : le paludisme en cause**

Le paludisme, dû à l'infection par un parasite, *Plasmodium falciparum*, provoque une inflammation, supposée de courte durée, des vaisseaux sanguins. Une nouvelle étude prouve le contraire. En examinant 190 enfants atteints de malaria, l'équipe de Christopher Moxon, de l'Université de Liverpool, a découvert que leur concentration de protéine C réactive, indice d'une réaction inflammatoire, était jusqu'à 22 fois supérieure à celle des enfants sains, et ce, un



© JEAN CLAUDE MOSCHETTI/REA

Les jeunes enfants paient un lourd tribut à la maladie.

augmentent le risque de maladies cardiovasculaires. Ce qui explique

mois après l'infection. Ainsi, des crises récurrentes de paludisme causent une inflammation chronique dans les vaisseaux sanguins, qui prédisposent à d'autres infections et

la mortalité infantile élevée dans les régions impaludées comme le Malawi par exemple. **L. L.**

© C. Moxon et al. *The Journal of Infectious Diseases*, 17 septembre 2013 (en ligne) doi : 10.1093/infdis/jit419



**ÉTATS-UNIS**

**Vers un nouveau traitement contre Alzheimer ?**

Les protéines LitrB2, impliquées dans le développement de la vision après la naissance, joueraient un rôle dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer. C'est ce qu'ont découvert des chercheurs de l'Université Stanford. Ils ont constaté que, chez les souris, ces protéines peuvent s'amalgamer à d'autres, les bêta-amyloïdes, dont l'accumulation dans le cerveau est l'une des principales



Les bêta-amyloïdes (en rouge) s'amalgament aux protéines LitrB2 (en vert) - vue d'artiste.

caractéristiques de la maladie. Supprimer la production des LitrB2 dans le cerveau des souris empêche ce phénomène et réduit les pertes de mémoire. Ces protéines pourraient bien être de nouvelles cibles pour de futurs traitements contre la maladie d'Alzheimer. **L. L.**

© K. Taeho et al. *Science*, 20 septembre 2013 ; 341 (6152) : 1399-404



**SUISSE**

**Comment la cocaïne conduit à l'addiction**

La cocaïne stimule l'activité du cerveau. Mais peut-elle aussi lever des inhibitions ? C'est ce qu'a cherché à savoir l'équipe de Christian Lüscher de l'Université de Genève. Elle a observé deux zones du cerveau que l'on sait être impactées par cette drogue : le noyau *accumbens*, activé par une substance chimique nommée dopamine, et l'aire tegmentale ventrale, contenant des neurones dits GABA (Ⓜ) qui, en temps normal, inhibent l'activité des neurones à dopamine. Lorsque la cocaïne agit, elle réduit l'activité des neurones GABA, ce qui lève ainsi l'inhibition portée sur des neurones dopaminergiques et, donc, entraîne une libération en continu de dopamine dans le noyau *accumbens*. Avec, comme conséquence, de changer la personnalité et de développer un comportement addictif. **L. L.**

© C. Bocklisch et al. *Science*, 27 septembre 2013 ; 341(6153) : 1521-5



Type de neurotransmetteur



## ÉTATS-UNIS



**Rajesh Rao (à gauche) imagine un mouvement qui sera effectué involontairement par Andrea Stocco (à droite).**

### Stimulation magnétique transcrânienne

À l'aide d'impulsions électriques, on crée un champ magnétique qui traverse le crâne et active les neurones d'une zone précise du cortex moteur, comme celle de l'index droit ici.

## Neurosciences Une télécommande cérébrale

C'est une expérience spectaculaire qu'ont menée en août dernier Rajesh Rao et Andrea Stocco de l'Université de Washington : le premier est parvenu à transmettre au second, à distance, l'ordre de

bouger un doigt sur un clavier. Comment ? Rajesh Rao, équipé d'un casque EEG, se trouve devant un écran de jeu vidéo. Il doit imaginer - et seulement imaginer - le mouvement à faire pour abattre des missiles. L'EEG enregistre alors son activité cérébrale et l'information analysée est transmise via Internet à l'autre bout du campus à un casque de stimulation magnétique transcrânienne (🗨️) que porte le second scientifique. Instantanément, ce dernier appuie, sans en avoir conscience, sur la touche du clavier de son ordinateur qui déclenche un tir de canon.

### S&S : Peut-on réellement parler de transmission de pensée alors ?

**O. B. :** Non. L'expérience met en œuvre une interface cerveau-cerveau. Mais, on ne peut pas parler de transmission de pensée ni de télépathie. Le sujet receveur est complètement passif, c'est-à-dire qu'il n'a nullement conscience de l'ordre transmis. Il s'agit en plus du décryptage d'une pensée très rustique. Néanmoins, cela démontre que, technologiquement, on peut la décrypter et la stimuler en temps réel. Cela pourrait donc être intéressant lors d'un travail sur la plasticité du cerveau ou d'une rééducation motrice. Et c'est une piste médicale peu explorée à l'heure actuelle.

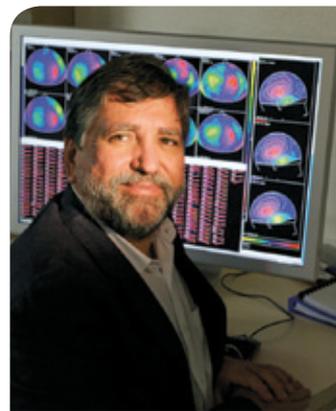
### S&S : N'est-ce pas également l'objet de vos travaux ?

**O. B. :** Pas tout à fait. Avec la plateforme logicielle multifonction *OpenVibe*, nous travaillons pour l'instant à l'interface cerveau-machine, et non cerveau-cerveau comme ici. Grâce à elle, nous avons conçu P300 Speller, qui permet d'écrire du texte

grâce à la faculté d'attention. Sous les yeux d'un patient équipé d'un casque EEG, des lettres sont « flashées » (mises en surbrillance). Lorsqu'il fixe son attention sur l'une d'elles, une activité cérébrale spécifique est identifiée, et la lettre est ainsi sélectionnée. Nous testons actuellement ce dispositif avec des patients atteints du *locked-in* (syndrome d'enfermement) dont le cerveau fonctionne parfaitement mais

pas les commandes motrices. Avec P300 Speller, ils peuvent écrire, donc communiquer. Deux autres pistes d'application sont également en chantier : aider les enfants hyperactifs à focaliser leur attention et, à plus long terme, parvenir à évaluer les niveaux de conscience de personnes en état de coma pour tenter de créer un contact au moment opportun. ■

Propos recueillis par Pascal Nguyen



*“Faire un mouvement, ou l'imaginer, active des zones cérébrales similaires...”*

## LE POINT AVEC Olivier Bertrand

Directeur de l'équipe Dynamique cérébrale et cognition, au Centre de recherche en neurosciences de Lyon (unité 1028 Inserm/CNRS/Université Saint-Étienne-Jean-Monnet - Université Claude-Bernard Lyon 1)

**Science&Santé : Cette expérience semble du domaine de la science-fiction. Est-elle aussi stupéfiante qu'il y paraît ?**

**Olivier Bertrand :** En fait, c'est le rapprochement de plusieurs connaissances bien établies sur le cerveau qui a permis d'obtenir ce résultat spectaculaire qui a créé le *buzz*.

**S&S : Ce travail ne serait alors qu'un coup médiatique ?**

**O. B. :** Non, cela ne remet nullement en question la qualité de l'expérience et celle des personnes qui l'ont menée. Rajesh Rao et Andrea Stocco sont des scientifiques reconnus. Cette démonstration présente l'originalité d'exploiter les connaissances que nous avons

dans deux domaines différents, d'une part, nous savons décrypter les intentions de mouvements à partir d'un électro-encéphalogramme et, d'autre part, les

chercheurs sont capables de stimuler les zones cérébrales motrices. On sait depuis longtemps que lorsque l'on fait un mouvement, on active une zone précise du cortex moteur. Plus récemment, on a découvert qu'imaginer le mouvement génère une activité cérébrale similaire. Or, on est capable de capter cette activité avec un EEG et de l'analyser grâce à un logiciel particulier. Résultat, l'ordre de mouvement peut être transmis à un autre ordinateur, qu'il soit dans la pièce d'à côté ou à l'autre bout du monde. Ensuite, pour transférer cet ordre au cerveau du second sujet, on utilise la stimulation magnétique transcrânienne, une technologie exploitée depuis vingt ans, notamment en médecine pour explorer la transmission de l'information motrice.

### REVU & corrigé

N°16, Regards sur le monde, encadré p. 17  
Contrairement à ce qui a été dit, il n'y a plus de restriction quant à la vaccination contre le papillomavirus pour les jeunes filles n'ayant jamais eu de rapport sexuel.

# SCIENCE & SANTÉ

## Une révolution thérapeutique

**Le progrès est en marche pour les patients atteints de sclérose en plaques. Plusieurs traitements devraient bientôt être disponibles. Tour d'horizon des nouveaux espoirs à l'occasion des rencontres patients-chercheurs, organisées le 22 novembre par la Fondation Arsep, dont l'Inserm est partenaire.**

### Myéline

Manchon protéique qui entoure l'axone de chaque neurone et favorise la conduction de l'influx nerveux.

La sclérose en plaques (SEP) reste une maladie auto-immune étrange : une guerre de tranchée déclarée contre son propre camp. Le système immunitaire du malade attaque les fibres de son système nerveux central en détruisant progressivement leur gaine extérieure constituée de myéline (👉). Conséquences : des handicaps moteurs multiples, à cause de nerfs inopérants, de muscles ne se contractant plus... Le tout en dents de scie : des périodes de rémission alternent

bénéfice aux patients atteints de la forme progressive », regrette Catherine Lubetzki (👩), neurologue, responsable du département des Maladies du système nerveux de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

avec des « poussées » inflammatoires. Un processus qui touche 80 % des malades. Les autres sont atteints de la forme progressive, plus sournoise car sans cette alternance. Les traitements actuels, dits immunomodulateurs de première ligne, diminuent la fréquence des poussées. En tête de file, les interférons qui, comme leur nom l'indique, interfèrent dans la production des lymphocytes auto-agressifs. D'autres, ayant le même effet mais au mode d'action différent, ont été mis sur le marché par la suite. « Le succès de cette stratégie est indéniable, toutefois elle n'est profitable qu'à 40 % des patients atteints de la forme avec poussées. Et elle n'apporte aucun

### De nouvelles molécules

Toutefois, pour les patients résistants aux traitements classiques, plusieurs stratégies de 2<sup>e</sup> ligne ont été mises au point ces dernières années. « Puissantes, à manier avec beaucoup de précaution parce que parfois mal tolérées, il s'agit, d'une part, de traitements immunosuppresseurs généraux qui jugulent l'immunité délétère, explique Jérôme de Sèze (👨), neurologue, responsable du pôle Maladies inflammatoires et neurologiques de l'hôpital de Hautepierre à Strasbourg. D'autre part, on utilise des anticorps monoclonaux (👉) qui, en fixant sur les lymphocytes toxiques, les empêchent de pénétrer dans le système nerveux central. » Enfin, un traitement élaboré à partir d'une molécule immunomodulatrice, le premier sous forme orale – un bénéfice pour les patients –, est utilisé depuis 2012 pour les formes à poussées inflammatoires. Il bloque la sortie des lymphocytes des organes lymphoïdes où ils sont produits. « Et un essai est actuellement en cours pour en mesurer l'intérêt chez les patients atteints de forme progressive », poursuit Catherine Lubetzki. Résultats attendus dans deux ans. D'autres médicaments sont également dans les tuyaux. « Aujourd'hui, nous



**Test d'aptitude à la marche chez un patient atteint de la forme progressive de la SEP**

**Les principaux symptômes de la SEP**

- Système nerveux**  
Fatigue, Dépression  
Troubles cognitifs  
Troubles de l'humeur
- Vue**  
Nystagmus, Diplopie,  
Névrite optique
- Parole**  
Troubles de l'articulation
- Sensibilité**  
Douleurs  
Fourmillements  
Picotements  
Engourdissements
- Gorge**  
Troubles de la déglutition
- Appareil moteur**  
Asthénie  
Spasmes  
Ataxie
- Appareil digestif**  
Incontinence  
Diarrhée  
ou constipation
- Appareil urinaire**  
Incontinence  
Mictions impérieuses  
ou rétention

© INFOGRAPHIE : SANDRINE MARCHAND



menons une quinzaine d'essais thérapeutiques multicentriques et internationaux sur la SEP avec une demi-douzaine de molécules testées, indique Jérôme de Sèze. Parmi elles, trois anticorps monoclonaux et deux molécules immuno-modulatrices déjà utilisées dans d'autres maladies comme le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, dont on connaît bien le profil de sécurité et qui ont aussi l'avantage d'être administrées par voie orale. Leur mise sur le marché français devrait être autorisée en 2014. »

### La piste de la neuroprotection

Stratégie plus innovante, l'utilisation d'un anticorps anti-lingo qui pourrait protéger les neurones et leur gaine de myéline. Le lingo est en quelque sorte un interrupteur fixé sur le neurone, qui empêche sa remyélinisation après une poussée destructrice, d'où

l'idée de le bloquer par un anticorps. « Un essai thérapeutique international auquel nous participons est actuellement en cours, les résultats pourraient être publiés en 2017 », avance Jérôme de Sèze. Autre arme potentielle :

## Fondation Arsep, un lien entre chercheurs et malades

Reconnue d'utilité publique à but non lucratif, la Fondation pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques (Arsep) a pour mission de contribuer à la prévention et au traitement de la maladie par la recherche, l'enseignement et l'information auprès du public. Sa stratégie scientifique cible la compréhension de la maladie et le développement de nouvelles voies thérapeutiques avec une ouverture renforcée vers l'extérieur, tant sur le plan national qu'international. Elle finance également des programmes pilotés par de jeunes chercheurs au travers de ses nombreux partenaires comme l'Inserm et le CNRS.



[www.arsep.org](http://www.arsep.org)

le laquinimod, une molécule évaluée actuellement dans plusieurs centres cliniques, dont celui de Strasbourg, qui pourrait agir sur l'atrophie des neurones.

### Les biomarqueurs à la rescousse

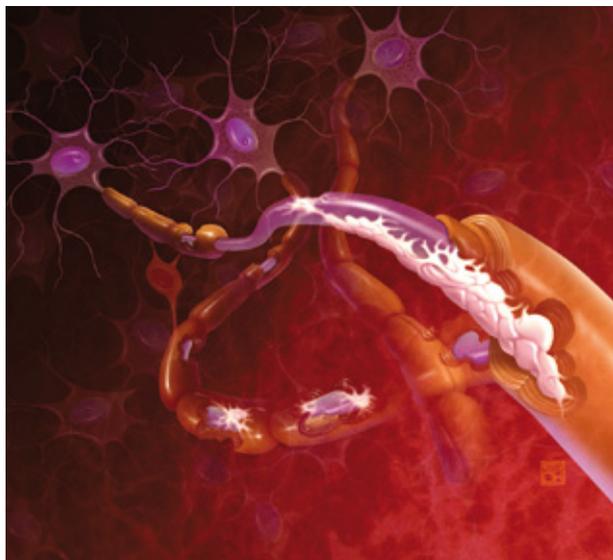
Si donc plusieurs médicaments sont actuellement en développement, comment les utiliser au mieux ? Pour ceux qui ont été récemment commercialisés, ou en passe de l'être, on sait d'ores et déjà que les effets secondaires peuvent être importants (troubles du rythme cardiaque, complications infectieuses cérébrales...). D'où l'ambition d'adapter les traitements au profil des patients. « Pratiquer la médecine personnalisée », propose David Brassat (☛), neurologue au CHU de Toulouse, qui en a fait le sujet de ses recherches. « En fonction de nos gènes, nous réagissons différemment aux médicaments. » Dans la SEP, certains malades répondent aux traitements, d'autres non, d'autres encore manifestent des effets secondaires plus ou moins sévères... « Il s'agit de trouver les biomarqueurs des personnes atteintes – des variants génétiques indiquant quel type de maladie elles présentent – afin d'adapter finement et rationnellement les traitements. Une simple prise de sang suffit. Notre cohorte multicentrique Bionat de 1 200 patients, sur 19 centres, a déjà permis par criblage du génome de trouver des variants soit protecteurs, soit facilitateurs de la maladie. Et un

La gaine de myéline (en marron) qui entoure les fibres nerveuses (en violet) est partiellement détruite (sclérose) lors d'un épisode inflammatoire.

autre, prédictif de survenue d'un effet secondaire. » Ces résultats préfigurent-ils les futures thérapeutiques ultra-ciblées ? En tout état de cause, selon David Brassat, « la maladie a bel et bien fait sa révolution thérapeutique », dont les effets sont déjà perceptibles et qui iront en s'amplifiant dans les années à venir. ■ Nathalie Christophe

### Anticorps monoclonaux

Anticorps fabriqués en laboratoire qui reconnaissent une seule et même partie d'un antigène (épitope).



- Catherine Lubetzki : unité 975 Inserm/CNRS – Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, équipe Mécanismes de myélinisation et remyélinisation dans le système nerveux central
- Jérôme de Sèze : unité 1119 Inserm – Université de Strasbourg, Biopathologie de la myéline, neuroprotection et stratégies thérapeutiques, CIC plurithématique 1002
- David Brassat : unité 1043 Inserm/CNRS – Université Toulouse III-Paul-Sabatier, Centre de physiopathologie de Toulouse Purpan, groupe Biomarqueurs de la réponse au traitement de la SEP

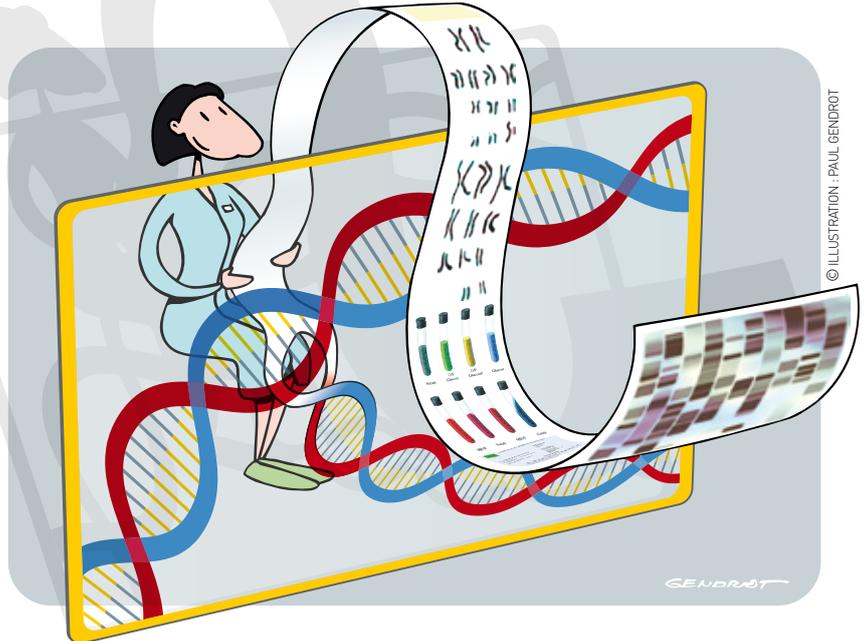


[www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

## TESTS GÉNÉTIQUES

# Une checklist pour un meilleur suivi

Face au développement des tests génétiques et à la complexité des données associées, comment rendre ces résultats accessibles pour les cliniciens ? Dans son rapport, commandé par la Société européenne de génétique humaine (ESHG), Mireille Claustres (☛), directrice du Laboratoire de génétique de maladies rares à Montpellier, propose plusieurs pistes et soulève certaines questions éthiques.



© ILLUSTRATION : PAUL GENDROT

Les tests génétiques se multiplient un peu partout en Europe. « Et sans surprise, explique Mireille Claustres, on

ne retrouve pas les mêmes pratiques selon les pays, voire selon les laboratoires. » Si, en France, on considère qu'il est important de prévenir la famille d'un patient pour certaines maladies héréditaires, c'est loin d'être le cas en Allemagne. Mais au-delà de cette démocratisation de la génétique, l'évolution des technologies pose aussi certains problèmes. Aujourd'hui, celles-ci fournissent de plus en plus de données et des résultats toujours plus complexes. Un flux d'informations difficile à gérer tant au niveau technique – ce sont des gigaoctets de données que les machines débitent – que sur le plan clinique – doit-on tout communiquer aux patients ? « Pour l'ESHG, il est donc indispensable de formaliser la rédaction des comptes-rendus de tests génétiques afin de faciliter leur lecture et notamment d'améliorer leur traçabilité », souligne la généticienne.

Le choix des informations à indiquer dans ces documents varie, en effet, d'un pays à l'autre. En France, l'arrêté du 27 mai 2013 définit les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. Il précise l'ensemble des informations indispensables qui doivent figurer dans le compte-rendu de tests génétiques. Au besoin, certaines données peuvent y être ajoutées, selon les analyses effectuées ou les maladies étudiées. « Si on vous dit, par exemple, que vous avez une absence de mutation, il est évident qu'il est important de préciser les mutations qui ont été testées, explique la chercheuse. Au final, c'est un peu comme une checklist. Tout doit y être afin que le document soit compréhensible à tout instant, par n'importe quel clinicien. » Une manière, avant tout, de limiter les oublis et d'assurer le suivi des dossiers d'un laboratoire

« Il faut formaliser la rédaction des comptes-rendus de tests génétiques pour faciliter leur lecture et leur traçabilité »

à l'autre. En outre, l'ESHG propose trois modèles de comptes-rendus afin d'harmoniser les pratiques à l'échelle européenne. Des modèles types, adaptés aux trois tests génétiques pratiqués en laboratoire : test biochimique (☛), de génétique moléculaire (☛) et de cytogénétique (☛). Des recommandations qui, toutefois, ne manquent pas de soulever certaines questions éthiques. « Avant, on ne voyait pratiquement rien [dans le génome], maintenant on voit quasiment tout, gènes et mutations, mais sans vraiment savoir ce qu'on observe et le rôle de chacun, avoue Marc Delpéch (☛), directeur du Laboratoire de génétique de l'Institut Cochin. Du coup, on s'interroge : doit-on tout dire au médecin, même lorsque cela ne concerne pas la question clinique ? Et doit-on en parler à la famille ? » En effet, si les tests offrent à chacun la possibilité de se faire un « check-up génétique », leur intégration dans la pratique clinique suscite de nombreuses réflexions. Il est essentiel de s'interroger sur la manière d'annoncer aux personnes quelles ont un risque génétique, tout en précisant que cela ne reste qu'une probabilité. Toutefois, dans son rapport, l'ESHG préfère jouer la prudence. Mireille Claustres recommande aux laboratoires « de se limiter, dans les conclusions des comptes-rendus, aux questions cliniques qui sont posées ». Le débat reste donc ouvert. ■ Karl Pouillot

**Test biochimique**  
Informe sur l'activité métabolique de l'organisme (synthèse de protéines, activité enzymatique...).

**Test de génétique moléculaire**  
Informe sur la présence de mutations ou de marqueurs au niveau des gènes.

**Test cytogénétique**  
Informe sur la conformation et le nombre des chromosomes d'une cellule.

☛ Mireille Claustres : unité 827 Inserm – Université Montpellier 1  
☛ Marc Delpéch : unité 1016 Inserm/CNRS – Université Paris-Descartes  
☛ M. Claustres et al. *European Journal of Human Genetics advance*, 14 août 2013 (en ligne) doi : 10.1038/ejhg.2013.125

 [www.eshg.org](http://www.eshg.org)

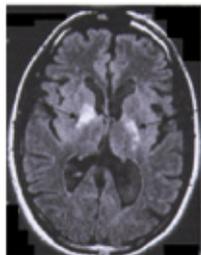
Voir aussi S&S n° 14, Grand Angle « Médecine personnalisée – Les promesses du sur-mesure », p. 22-33

## Cerveau

### La fabrique du rêve revisitée

À l'image du *cogito* cartésien « je pense donc je suis », si je ne pense pas, je peux quand même rêver ! Heureux constat auquel sont arrivées Smaranda Leu-Semenescu (☛), de l'ICM à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, et son équipe au cours d'une étude réalisée sur des patients atteints d'une perte d'auto-activation psychique (PAAP). Cette maladie due à des lésions au niveau des noyaux gris centraux du cerveau rend les patients apathiques et incapables de générer

spontanément des pensées. Ces malades sont-ils pour autant incapables de rêver ? Pour comprendre la mécanique de création du rêve, la chercheuse et son équipe ont forcé l'éveil de 13 volontaires endormis en sommeil paradoxal et constaté alors



IRM cérébral avec lésion (en blanc) des deux pallidums entraînant une incapacité à créer spontanément des pensées.

que quatre d'entre eux rapportaient des rêves. Ce résultat conforte la théorie ascendante (*bottom up*) selon laquelle la simple stimulation du tronc cérébral, intact chez les patients PAAP, durant le sommeil paradoxal, suffit à activer les cortex sensoriels (qui créent les images du songe) et à fabriquer un rêve.

Quand ses voies deviennent pénétrables... F. B.

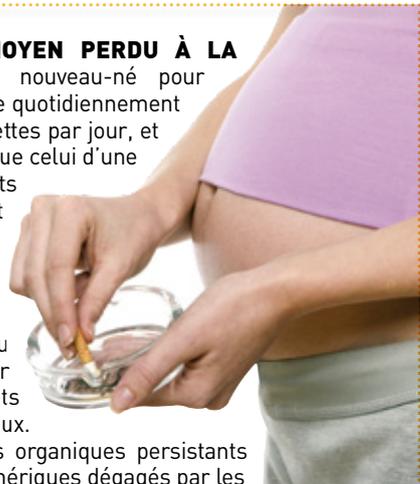
☛ Smaranda Leu-Semenescu : unité 975 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie, équipe Mouvement anormal et ganglions de la base : physiopathologie et thérapeutique expérimentale

■ S. Leu-Semenescu et al. *Brain*, octobre 2013 ; 136 (Pt 10) : 3076-84

# 15 g

**C'EST LE POIDS MOYEN PERDU À LA NAISSANCE** par un nouveau-né pour chaque cigarette fumée quotidiennement par la mère : dix cigarettes par jour, et

le bébé pèsera en moyenne 150 g de moins que celui d'une mère non fumeuse. Voici l'un des résultats publiés par Rémy Slama (☛), de l'Institut Albert-Bonniot à La Tronche, et Sylvaine Cordier (☛), de l'Inserm de Rennes. Leur revue de plus de 250 études épidémiologiques a permis de faire une synthèse des effets sur le fœtus [ou le nouveau-né] observés au cours de la grossesse ou à la naissance pour une mère exposée à différents contaminants physiques et chimiques environnementaux. Ainsi, certains métaux lourds, ou polluants organiques persistants comme le PCB et certains polluants atmosphériques dégagés par les véhicules conduiraient à une baisse du poids de naissance. Mais les auteurs insistent sur le fait que l'exposition intra-utérine à certains de ces composés pourrait, en outre, avoir des effets sur la survenue de pathologies dans l'enfance et à l'âge adulte, thématique de l'association DOHaD\*, qui explore, entre autres, les origines fœtales des maladies.



© SPL/PHANIE

F. B.

\* Voir p. 36-37

☛ Rémy Slama : unité 823 Inserm - Université Joseph-Fourier, équipe Épidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et à la santé et Laboratoire européen associé CREAL/Inserm

☛ Sylvaine Cordier : unité 1085 Inserm/Université Antilles-Guyanne/École des hautes études en santé publique - Université Rennes 1, équipe Recherches épidémiologiques sur l'environnement, la reproduction et le développement - Institut de recherche en santé, environnement et travail

■ R. Slama et S. Cordier, *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, septembre 2013 ; 42 (5) : 413-44

## Diabète néonatal Le cerveau est aussi touché

Sur les 810 000 enfants qui naissent chaque année en France, environ huit déclarent un diabète\* néonatal (DNN). Cette hyperglycémie, diagnostiquée, dans la plupart des cas, avant l'âge d'un an, s'explique par une insuline en quantité insuffisante, voire nulle, dans le sang. Depuis une quinzaine d'années, Michel Polak (☛), au Centre de recherche Croissance et signalisation et à l'hôpital Necker-Enfants-malades, s'attache à élucider ces formes rares de diabète sucré.

### Locus

Emplacement physique invariable sur un chromosome

### Canal potassique

Canal transmembranaire dysfonctionnel dans le diabète de type 2

Kanetee Busiah (☛), sous sa direction et celle de Hélène Cavé, au service de génétique de l'hôpital Robert-Debré, a montré que les symptômes associés à ce diabète ne se limitent pas à des problèmes d'insuline. Le suivi de 174 enfants dans 20 pays a, en effet, permis d'en identifier les différentes causes et les complications qui leur sont associées ; ainsi, une anomalie génétique au niveau du locus (♀) 6q24 conduit, dans 92% des cas, à un retard de croissance et est associée à des malformations rénales et urinaires. Des mutations des gènes *KCNJ11* et *ABCC8*, codant respectivement pour les sous-unités Kir 6.1 et SUR1 du canal potassique (♀), provoquent des retards de croissance chez 48% des patients et des troubles neurologiques chez 25% d'entre eux, voire de l'épilepsie (8%).

Et plus encore, un examen neuropsychologique fin a révélé des troubles de l'attention ou du langage allant jusqu'à la dyslexie chez tous ! « Quand la partie diabète est au premier plan, on ne voit pas forcément la partie neuropsychologique », déclare Michel Polak. La prise en charge de ces enfants doit être pluridisciplinaire ! » Un traitement à base de sulfamides hypoglycémifiants, déjà utilisés chez les adultes atteints de diabète de type 2, est efficace contre ce diabète du nouveau-né, du moins pour ceux porteurs d'une anomalie du canal potassique. Les essais cliniques qui démontreraient ses effets sur le plan neuropsychologique sont en cours. F. B.

\* Voir S&S n° 12, Grand Angle « Diabète - Des thérapies d'avenir », p. 22-33

☛ Michel Polak, Kanetee Busiah : unité 845 Inserm - Université Paris-Descartes, équipe Contrôle du développement des cellules endocrines du pancréas

■ K. Busiah et al. *The Lancet*, 6 septembre 2013 (en ligne) doi : 10.1016/S2213-8587(13)70059-7

# VIRUS ÉMERGENTS

## Comment garder le contrôle ?



Le coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient a profondément marqué l'actualité médicale de 2013. En 2009, une nouvelle souche de virus de la grippe A déferlait sur le monde entier depuis le Mexique. Avant cela, ceux du Sras et la grippe aviaire avaient provoqué des centaines de décès en Chine. Tous ont en commun d'être des virus dits émergents, c'est-à-dire des agents pathogènes jusqu'ici inconnus chez l'homme. Le grand public a parfois l'impression d'une multiplication ces dernières années de ces maladies graves. Que sait-on de ces « nouveaux venus » ? D'où viennent-ils ? Doit-on craindre le pire avec de futures pandémies ou bien les scientifiques vont-ils garder la main ?



- Un réel danger ? 26
- Une menace mondiale ? 30
- Laboratoire P4 de Lyon : recherches délicates sous sécurité maximale 32
- Une guerre aux multiples visages 34

# Un **réel** danger ?

Les alertes aux nouveaux virus se sont multipliées depuis vingt ans, favorisées par l'évolution des modes de vie. Bien que le nombre total de décès demeure modeste en raison de leur inadaptation à l'organisme humain, la prudence reste de mise pour les scientifiques.

Le battage médiatique, en mai dernier, autour des deux premiers cas français d'infections respiratoires aiguës dues à un nouveau coronavirus, le MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome coronavirus*) et le retour de la saison de la grippe, auréolés des mauvais souvenirs de la grippe A de 2010, sont autant d'éléments qui sèment le trouble dans les esprits. Mais d'où viennent ces nouveaux virus qui apparaissent, ou réapparaissent, en différents lieux de la planète ? Un virus émergent ne surgit, en effet, jamais du néant. « *La définition noble du virus émergent, c'est le virus qui passe la barrière des espèces pour s'en prendre à l'homme* », explique Arnaud Fontanet, chef de l'unité Épidémiologie des maladies émergentes à l'Institut Pasteur de Paris. Au départ, il y a toujours un réservoir animal où le pathogène est à l'origine confiné, comme les oiseaux sauvages dans le cas de la grippe aviaire, ou les chauves-souris et les rongeurs pour certaines fièvres hémorragiques.

## Émergence et propagation

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), sur les 335 nouvelles maladies infectieuses découvertes entre 1940 et 2004, 154 sont causées par des virus dont les trois quarts sont des zoonoses provenant de la faune sauvage, c'est-à-dire des infections transmissibles de l'animal à l'homme. Certaines modifications récentes de l'environnement ont favorisé leur émergence, à l'image de la fièvre Ébola, dont la première épidémie recensée date de 1976, suite à l'exploitation forestière, qui a mis des communautés rurales africaines en contact avec les grands singes, eux-mêmes déjà contaminés par les chauves-souris. Celles-ci reviennent très souvent dans l'histoire des émergences. Ce bioterroriste aux ailes membraneuses vit en larges colonies et héberge un très grand nombre de virus, avec lesquels il vit en symbiose. Les Hénipavirus, apparus en Malaisie et au Bangladesh, responsables d'infections respiratoires et d'encéphalites, ainsi que les virus Marbourg et Ébola, eux aussi responsables de fièvres hémorragiques, proviennent tous de ce réservoir animal.

Les virus fraîchement débarqués chez l'homme sont



© JIRO OSE/REUX-REA

toutefois peu adaptés à leur nouvel hôte. Leur pouvoir de nuisance dépend alors de leur capacité à muter, en particulier au niveau de leurs protéines de surface, afin de se rendre plus compatibles avec notre espèce.

**La chauve-souris, un réservoir animal pour de nombreux virus**

La nouvelle souche de virus ainsi créée prend ensuite le pas sur les autres. Plus il y a de cas, plus la probabilité de ce genre d'événement est grande. Les virus responsables ont donc besoin « *de contacts prolongés entre l'animal et l'homme. Or, depuis un siècle, la population humaine a été multipliée par quatre. Les élevages sont désormais intensifs, et je ne serais pas étonné qu'il y ait plus de virus émergents dans les prochaines années* », fait remarquer Arnaud Fontanet. Ceux récemment observés sont tous des virus à ARN (☞). L'acide ribonucléique est, en effet, un support doté d'une grande fréquence de mutations et de recombinaisons. Ces modifications peuvent être légères, on parle alors de « *shift* », ou carrément déboucher sur de nouvelles souches de virus, il s'agit alors d'un « *drift* ». Même les petits changements ont leur importance car ils peuvent affecter l'efficacité des traitements. Ainsi, en septembre dernier, les chercheurs du Réseau Sentinelles (☞), en association avec le laboratoire Bioscope de l'université de Corse (☞), ont identifié un *shift* de quatre acides aminés entre les souches d'influenza A H3N2 – un des deux types d'influenza circulant actuellement avec le H1N1 – prélevées

## ☞ Virus à ARN

Ces virus utilisent un ou plusieurs brins d'ARN, positifs ou négatifs, en guise de patrimoine génétique.

☞ Réseau Sentinelles : unité 707 Inserm/ Université Pierre-et-Marie-Curie

☞ Laboratoire Bioscope : équipe d'accueil EA7310 Inserm, Université de Corse

en Corse lors des hivers 2011-2012 et 2012-2013. Ce modeste changement expliquait pourquoi les vaccins s'étaient montrés moins efficaces d'une année sur l'autre. Un virus peut également émerger dans un pays où il était totalement absent, parce que des malades ou des animaux contaminés traversent les frontières, tel le virus du West Nile, originaire d'oiseaux sauvages d'Afrique de l'Est, qui désormais fait rage depuis dix ans en Amérique du Nord (voir carte p. 30-31). Ce virus se transmet par des piqûres de moustiques et provoque des encéphalites dans ses formes les plus graves. Les virus influenza de la grippe constituent un cas d'école car ils répondent à tous ces critères à la fois. Ils disposent d'un génome réparti en huit segments sujets à de fréquentes mutations et recombinaisons, et voyagent très facilement. En outre, des virus peuvent s'échanger des « chromosomes » lors d'une co-infection aussi facilement que des cartes Paninis\*... Selon Bruno Lina (☛), qui dirige le laboratoire Virpath à Lyon, l'autre raison de l'émergence régulière de nouveaux virus influenza tient au fait qu'ils « infectent un spectre très large d'animaux, y compris des mammifères marins,

bien qu'à la base ce soit une maladie de l'oiseau. Chez l'homme, seuls le H1N1 et le H3N2 circulent actuellement, alors que, chez l'oiseau, il y a potentiellement 144 souches différentes. » C'est de cette inépuisable réserve de virus aviaires que sont donc issus les célèbres H1N1 et H5N1. Si le premier s'est banalisé pour devenir le principal virus de la grippe saisonnière depuis son émergence en 2009, le second suit une trajectoire plus incertaine. Selon Bruno Lina, « ce virus au pouvoir pathogène élevé n'est aujourd'hui qu'un virus aviaire, inadapté à l'homme, provoquant des cas sporadiques de façon répétée ▶▶



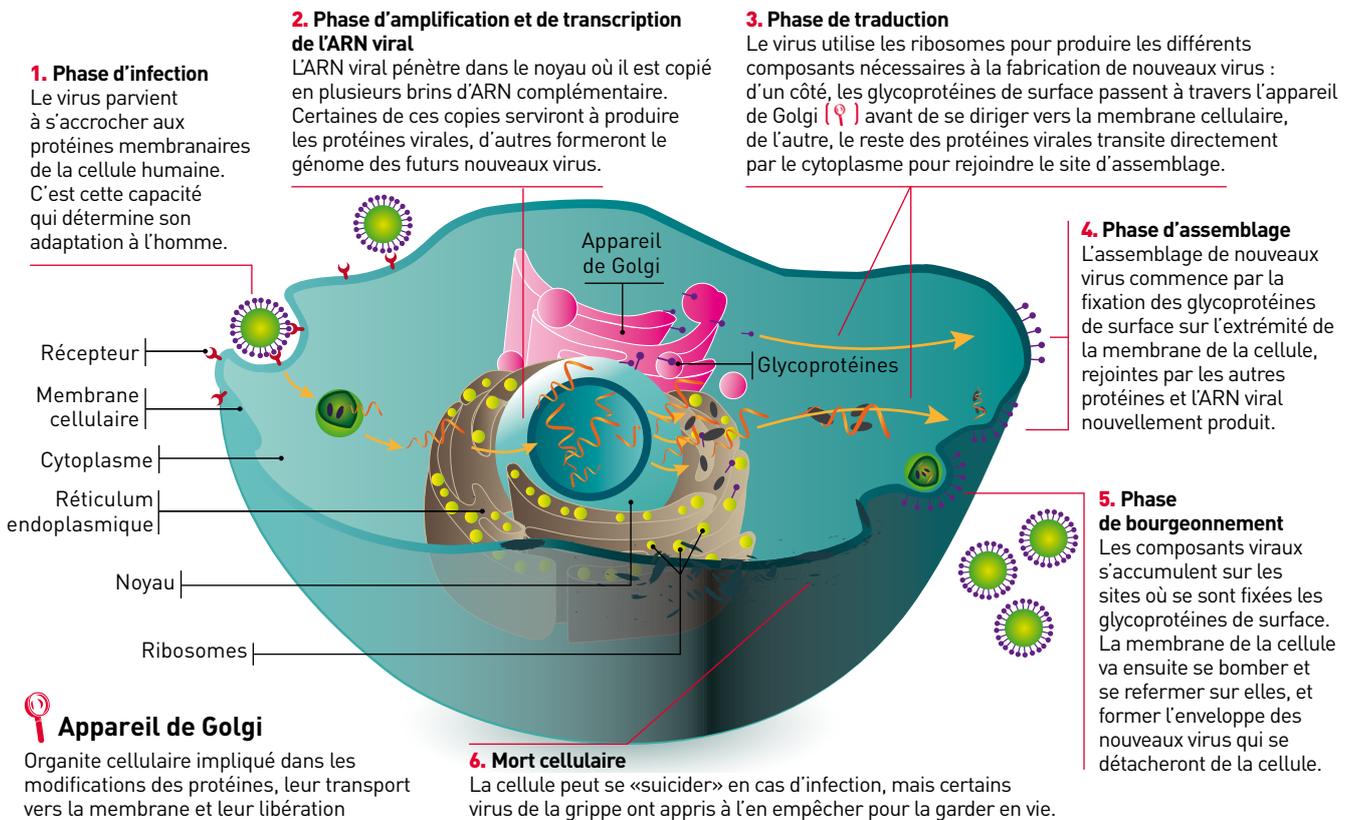
© EYEPRESSE NEWS / AFP

La faune aviaire est un inépuisable réservoir de virus extrêmement pathogènes pour l'homme.

☛ Bruno Lina : EMR 4810, laboratoire de Virologie et pathologie humaine, Hospices Civils de Lyon, Université Lyon 2  
 ☛ B. Lina. Médecine thérapeutique, avril-mai-juin 2012 : 15 (2) : dossier

## Infection d'une cellule par le virus de la grippe

Les virus présentent une incroyable variété de modes opératoires pour infecter une cellule et utiliser les organites cellulaires pour produire de nouveaux virus. Certains vont entrer dans le noyau comme ici les virus influenza, et d'autres vont rester dans le cytoplasme. Les virus enveloppés, qui possèdent une membrane lipidique identique à celle d'une cellule (grippe), passent par une phase de bourgeonnement alors que les autres (variole) vont simplement s'accumuler jusqu'à ce que la cellule éclate.



© FRÉDÉRIQUE KOULIKOFF/INSERM

►► *du fait de l'extension incontrôlée et probablement incontrôlable de l'épizootie dans la faune aviaire*. En d'autres termes, le H5N1 se transmet mal à l'homme, mais quand il y parvient, il provoque une grippe très sévère. Ce virus est considéré par l'OMS comme une menace pandémique permanente. Depuis neuf ans, son taux de létalité est stabilisé autour de 60 %, ce qui rendrait catastrophique son adaptation à l'homme. Plusieurs scénarios sont possibles pour cette « humanisation », soit une mutation aléatoire procure un avantage évolutif à un virus alors qu'il est déjà présent chez l'homme, soit il s'agit d'une recombinaison entre des virus aviaire et humain au sein d'un hôte infecté par ces deux agents pathogènes.

### Mutation et adaptation

Tous les virus ne combinent pas à la fois, comme celui de la grippe, un taux de mutations élevé et une grande variété d'hôtes. L'Ébola est également un virus à ARN qui mute beaucoup mais dont les populations dominantes demeurent relativement stables. « Il y a une très forte nécessité d'adaptation à l'hôte qui fait que les mutants ne prennent pas facilement le dessus par rapport aux souches dominantes », explique Sylvain Baize (✉), du Centre international de recherche en infectiologie (Ciri) à Lyon. Très adaptés à leurs hôtes d'origine, les virus responsables des fièvres hémorragiques « sont très "casaniers" et, de plus, trop pathogènes. Leur transmission plus difficile que pour les virus respiratoires et la forte vitesse d'évolution de la maladie sont heureusement un frein important à une propagation massive », précise-t-il. À titre d'exemple, « la fièvre hémorragique de Crimée Congo (CCHF), bien qu'elle ait fait son apparition dans les Balkans et que des portions de son génome aient été retrouvées en Espagne, ne représente pas directement une menace pandémique. Elle demeure néanmoins une maladie très préoccupante. » Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), qui défraye la chronique depuis 2012, ne semble pas non plus pressé de s'adapter à l'homme. Anne Goffard (✉), de l'Institut Pasteur de Lille, s'est occupée de l'aspect virologique lors de la prise en charge des deux patients français atteints par le syndrome et hospitalisés à Lille depuis mai dernier, dont l'un est décédé et l'autre encore en unité de soins



intensifs. « Ce virus a émergé il y a un peu plus d'un an et les mutations qui pourraient le rendre plus pathogène ou plus contagieux n'ont pas encore eu lieu », rappelle-t-elle. Le MERS-CoV partage le même handicap que beaucoup d'autres virus émergents : il se transmet très mal d'un humain à l'autre. C'est ce qui explique le peu de cas

observés : 139 cas à travers le monde au 18 octobre. Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Paris ont d'ailleurs publié une étude

**Quinze personnes sont décédées du coronavirus en Arabie saoudite.**



© AFP PHOTOS / STR

✉ Sylvain Baize : unité 1111 Inserm/ENS/CNRS - Université Claude-Bernard Lyon 1, Centre international de recherche en infectiologie, équipe Biologie des infections virales émergentes (Ciri/Institut Pasteur)

✉ Anne Goffard : CHRU de Lille, Pôle de biologie pathologie génétique, Université Lille 2, Centre d'infection et d'immunité de Lille (CILL), unité 1019 Inserm/CNRS, équipe Virologie moléculaire et cellulaire de l'hépatite C

■ E. Norby et al. *Intervirology*, 1985 ; 23 (4) : 228-32

■ R. Bredan et al. *The Lancet*, 24 août 2013 ; 382 (9893) : 694-9

■ J.-F. Delfraissy, B. Murgue et E. Jouvin-Marche. *La recherche en microbiologie et maladies infectieuses, Stratégie nationale de recherche*, 20 mai 2013 (Avesan)

## Des virus émergents qui ne datent pas d'hier

On pense aujourd'hui que c'est le virus de la peste porcine qui a donné naissance en Asie à la rougeole humaine entre les XI<sup>e</sup> et XII<sup>e</sup> siècles. Par ailleurs, des souches émergentes d'influenza ont régulièrement provoqué des épidémies massives, à l'image de la grippe espagnole en 1918 (30 millions de morts), de la grippe asiatique en 1957 (2 millions) ou de la grippe de Hong Kong en 1968 (1 million dont 40 000 en France).

N'oublions pas non plus le VIH, qui est le prototype même du virus émergent qui n'a, hélas, que trop bien réussi à se banaliser grâce à son adaptation rapide à l'homme. À l'instar du virus de l'hépatite C, il possède une longue période d'incubation, qui lui a permis de se répandre en silence pendant des années avant d'être identifié. On estime d'ailleurs que le VIH a fait son apparition chez l'homme au début

du XX<sup>e</sup> siècle et qu'il infectait déjà des centaines de milliers d'individus lorsqu'il a été décrit pour la première fois en 1982. Le VIH-1, qui prédomine sur les autres types de VIH, est un rétrovirus qui commet de nombreuses erreurs lors de la rétrotranscription de son brin unique d'ARN en ADN. Ces erreurs expliquent la grande variabilité de cet insaisissable virus, et surtout des protéines GP120 et GP41 de sa capsid externe, et donc la grande difficulté à concevoir un traitement ou un vaccin.



**Des mesures de protection contre l'épidémie de grippe porcine sont prises dès l'aéroport de Hong Kong.**

dans *The Lancet* en août dernier, selon laquelle la version actuelle du MERS-CoV ne dispose pas du potentiel pour générer une épidémie mondiale. « *Ce n'est que mon avis personnel mais le risque pandémique reste faible*, ajoute Anne Goffard. *Il faut toutefois le surveiller. L'idéal serait que l'on trouve rapidement*

*le réservoir animal pour que l'on puisse appliquer des mesures de prévention.* » La connaissance du réservoir animal est, en effet, essentielle pour protéger les populations, comme le cas du SARS-CoV a pu le montrer. Ce coronavirus à l'origine de l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (Sras) en 2002 et 2003 provenait de civettes sauvages élevées pour fournir des restaurants de Canton. « *Il a suffi d'en arrêter l'élevage et de dire qu'on ne devait plus manger ces animaux pour qu'on n'en entende plus parler* », souligne Arnaud Fontanet.

### Infection et contamination

À eux trois, le SARS-CoV, le MERS-CoV et le H5N1 totalisent environ un millier de victimes en plus de dix ans, un score bien faible comparé aux 30 millions de morts de l'épidémie de grippe espagnole de 1918. Alors, faut-il vraiment avoir peur ? À cette question, Arnaud Fontanet sourit : « *On ne devrait pas, mais, néanmoins, on a peur. Face à des virus à transmission respiratoire, nous sommes tous à risque et comme on voyage aujourd'hui très vite, les virus se déplacent aussi rapidement.* » Dans le cas du SARS-CoV, 24 heures après son apparition dans un hôtel de Hong Kong en 2003, des maladies étaient déjà signalées dans six pays différents. « *Ces maladies émergentes représentent un vrai problème de santé publique, non pas en termes de morbidité ou de mortalité en réalité, mais parce qu'elles ont le potentiel de tout faire basculer en un week-end* », complète Arnaud Fontanet. Des gouvernements se retrouvent en 48 heures dans une situation où il faut bloquer les aéroports et mettre des gens en quarantaine. La *Cathay Pacific*, une des meilleures compagnies aériennes au monde, a failli déposer le bilan après six mois de perturbation à Hong Kong. Un autre virus moins connu, le virus Nipah, a également eu un impact économique retentissant. Avec les virus Hendra, qui touche essentiellement les chevaux australiens, et Cedar, qui na pour le moment pas quitté la chauve-souris, Nipah fait partie des Hénipavirus, un genre découvert il y a dix ans. Ils provoquent des lésions de l'appareil respiratoire et du système nerveux. Au Bangladesh, des épidémies de Nipah ont lieu tous les ans, la dernière a touché 24 personnes

## Comment mesurer la dangerosité d'un nouveau virus ?

Plusieurs facteurs sont utilisés pour évaluer le potentiel d'un virus à générer une pandémie. Le premier est le R0, ou *basic reproduction number*. Il s'agit du nombre de cas secondaires engendrés par chaque malade dans une population susceptible. Si le R0 est égal à deux, cela signifie que chaque personne infectée va, en moyenne, en contaminer deux autres. Il ne peut donc y avoir une épidémie que si le R0 est supérieur à 1. Les autres critères importants sont la durée d'incubation, qui détermine les durées de quarantaine et la période de contagiosité des malades. Le dernier chiffre à prendre en compte est le taux de létalité, très difficile à estimer. On ne peut le calculer qu'à partir des cas hospitalisés, ce qui exclut les formes bénignes de la maladie et induit un biais de recrutement. Arnaud Fontanet cite l'exemple du H1N1 et de la panique provoquée par les premières données provenant des hôpitaux de Mexico, et donc, des formes les plus graves. À l'époque il y a eu une surestimation de la pathogénicité du H1N1. « *Nous voyons les formes graves, hospitalisées, mais passons à côté des formes bénignes, voire asymptomatiques. Il nous faudrait un test diagnostique qui permette de savoir qui a été infecté par le virus, formes graves et bénignes confondues, par exemple en détectant les anticorps spécifiques du virus. Or, comme c'est le cas pour le MERS-CoV aujourd'hui, nous ne disposons pas toujours immédiatement de ce test.* »

**En raison des risques importants pour les humains, un million de porcs ont été abattus en Malaisie.**

dont 21 en sont mortes. Le réservoir d'origine est la chauve-souris frugivore mais lors de la toute première manifestation de ce virus chez l'homme, en Malaisie en 1998, c'est le porc qui, en servant d'hôte intermédiaire, lui a permis d'entrer en contact prolongé avec des humains. Selon Branka Horvat (🐷), spécialiste des Hénipavirus au Ciri de Lyon, « *l'industrie du porc est très importante en Malaisie, avec des fermes gigantesques. L'infection n'était pas très grave chez les porcs, mais les humains atteints souffraient d'encéphalites, avec une forte mortalité. Les autorités ont donc abattu un million de porcs, entraînant des conséquences catastrophiques sur l'économie du pays.* » Depuis la fin de l'année 1999, il n'y a plus eu de nouvel épisode d'épidémie en Malaisie. La mesure a donc été efficace, mais à quel prix ! En résumé, si les virus émergents font pour le moment couler plus d'encre dans les journaux que de sang dans les hôpitaux, la vigilance reste de mise, et ce, d'autant plus que leurs effets néfastes ne se limitent souvent pas à leur simple tableau clinique.



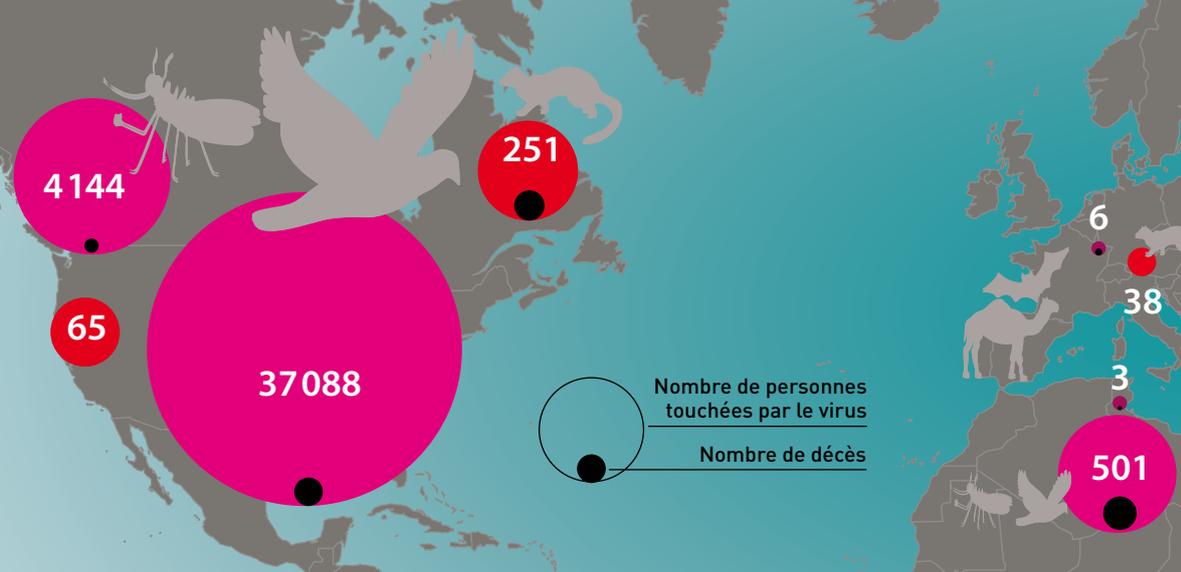
🐷 Branka Horvat : unité 1111 Inserm/ENS/CNRS - Université Claude-Bernard Lyon 1, Centre international de recherche en infectiologie, équipe Immunobiologie des infections virales

📖 B. Horvat et al. *Virologie*, septembre-octobre 2007 : 11 (5) : 351-60



### West Nile

Genre : Flavivirus de la famille des *Flaviviridae* (dengue)  
 Origine : Ouganda  
 Réservoir : oiseaux sauvages  
 Vecteur principal : moustique  
 Symptômes : fièvres  
 Complications : encéphalite, paralysie  
 Année d'apparition : 1937 en Ouganda, ré-émergence en Amérique du Nord en 1999  
 ● Nombre de décès: 1800



○ Nombre de personnes touchées par le virus  
 ● Nombre de décès

## VIRUS ÉMERGENTS Une menace mondiale ?

Grâce aux réseaux de surveillance mis en place par l'Organisation mondiale de la santé et des organisations nationales comme l'Institut de veille sanitaire en France ou les *Centers for Disease Control and Prevention* américains, il est possible de dresser une cartographie des épidémies de maladies émergentes de ces 15 dernières années.



### H5N1

Genre : Influenza de catégorie A de la famille des *Orthomyxoviridae*  
 Origine : Hong Kong  
 Réservoir : oiseaux sauvages  
 Vecteurs principaux : volatiles domestiques, porcs  
 Symptômes : ceux d'une grippe classique  
 Complications : diarrhées, saignements, atteintes des voies respiratoires inférieures  
 Année d'apparition : 1997  
 ● Nombre de décès : 374



### SARS-CoV

Genre : Coronavirus de la famille des *Coronaviridae* (Sras)  
 Origine : Hong Kong  
 Réservoir : civettes sauvages élevées pour la restauration de luxe  
 Symptômes : poussées de fièvre, toux et gêne respiratoire  
 Année d'apparition : 2003  
 ● Nombre de décès : 600



### H7N9

Genre : Influenza de catégorie A de la famille des *Orthomyxoviridae*  
 Origine : nord de la Chine  
 Réservoir : élevages de canards  
 Symptômes : fièvre et toux évoquant la grippe, puis difficultés respiratoires de jour comme de nuit  
 Année d'apparition : 2013  
 ● Nombre de décès : 44



23

121

173

199

135

7

45

189

267

293

193

4

### Nipah Virus

Genre : Hénipavirus, de la famille des *Paramyxoviridae* (rougeole et oreillons)  
 Origine : Malaisie et Singapour  
 Réservoir : chauve-souris  
 Vecteur : porc  
 Symptômes : fièvres, douleurs musculaires, vomissements  
 Complications : encéphalites  
 Année d'apparition : 1998  
 ● Nombre de décès : 400

### MERS-CoV

Genre : Coronavirus de la famille des *Coronaviridae* (Sras)  
 Origine : péninsule Arabique  
 Réservoir : inconnu  
 Soupçons sur le dromadaire et la chauve-souris  
 Symptômes : toux, fièvre et difficultés à respirer  
 Complication : insuffisance respiratoire  
 Année d'apparition : 2012  
 ● Nombre de décès : 58



1

## LABORATOIRE P4 DE LYON

# Recherches délicates sous sécurité maximale

C'est un laboratoire comme il n'en n'existe que sept en Europe. Et c'est le plus imposant. Les chercheurs y sont en première ligne face aux virus émergents. Petite plongée au cœur du site de recherche médicale le plus sécurisé de France, le laboratoire P4 Inserm-Jean-Mérieux de Lyon.



**1** Avant d'enfiler leur scaphandre gonflable, les chercheurs troquent leurs vêtements contre des sous-vêtements intégraux jetables. Chaque étape de l'équipement se déroule dans une pièce à part.  
**2** Il faut une demi-heure pour être fin prêt à pénétrer dans les salles de manipulation.  
**3** Ces « narguils » jaunes assurent l'approvisionnement en air respirable et le maintien en surpression. S'il se déplace, le chercheur se débranche d'un de ces tubes et se relie à un autre.



© REPORTAGE PHOTO : FRANÇOIS GUÉNÉ/INSERM

**Hervé Raoul**  
directeur du P4  
de Lyon, dont  
la gestion a été  
confiée à l'Inserm.

« Centrale de traitement de l'air ? », « Ok ! »,  
« Produits de décontamination ? »,  
« C'est bon ! », « Autoclaves ? »...

Comme tous les matins, le technicien de biosécurité procède à une minutieuse check-list des organes critiques du laboratoire. L'exercice va se poursuivre encore une bonne demi-heure. Pendant ce temps-là, sur la coursive qui fait le tour du lieu, des scientifiques attendent patiemment le feu vert pour pouvoir franchir les portes de cette zone ultra-sécurisée. Tous sont équipés de casques émetteurs-récepteurs audios afin d'assurer un

contact permanent avec le poste central de sécurité. Premier arrêt : le vestiaire où chacun se met à nu et enfle des sous-vêtements jetables. Puis, on se dirige vers le sas des scaphandres. C'est là que chacun revêtira ces tenues taillées sur mesure, conçues à l'origine pour la protection nucléaire et qui permettent de se protéger de tout danger biologique. Bienvenue au laboratoire P4 !

Ce gigantesque pavé de verre sur pilotis est l'un des symboles de l'histoire qui lie la puissante famille Mérieux (Sanofi Pasteur, BioMérieux...) et la ville de Lyon. Dans cet endroit unique en France, des scientifiques venus du monde entier étudient les plus redoutables micro-organismes de la planète : les virus Ébola et Marbourg, dont les fièvres hémorragiques tuent jusqu'à 90 % des malades infectés, les virus Nipah et Hendra ainsi que le virus aviaire H5N1. Le laboratoire comprend trois parties dont une animalerie qui héberge et nourrit en milieu clos le temps des expérimentations des petits rongeurs, des primates et même des furets, de bons modèles pour la grippe, car sensibles aux mêmes souches d'influenza que l'homme. Le simple fait d'accueillir un nouveau modèle animal demande d'ailleurs de nombreux aménagements,

et surtout une formation sérieuse pour apprendre à les manipuler en toute sécurité compte tenu de leurs spécificités. Afin de se protéger de ces redoutables virus classés dans la catégorie des « pathogènes de classe 4 » (voir encadré), les mesures de sécurité sont draconiennes. À l'entrée comme à la sortie, 70 litres d'une solution biocide sont pulvérisés dans un sas douche pour décontaminer le scaphandre, mais aussi les parois du sas et jusqu'à l'air ambiant. Le mélange liquide est ensuite récupéré pour subir un processus de décontamination de plusieurs heures, ce qui limite le nombre de passages quotidiens. « La règle, en général, c'est de rentrer et de sortir par deux », précise Hervé Raoul (👁️) qui dirige l'installation depuis 2004. « À l'origine, je ne devais rester que trois mois », sourit-il en poursuivant la visite. Le laboratoire a été construit par la Fondation Mérieux en 1999, avant que le ministère de la Recherche n'en confie la gestion à l'Inserm il y a neuf ans.

### Une formation sous haute surveillance

De l'autre côté des parois du laboratoire, des chercheurs se déplacent à pas comptés dans leurs imposants, quoique légers, scaphandres sur-gonflés. Si la moindre entaille survient, l'air doit en sortir et surtout ne pas y entrer. Des tubes jaunes, surnommés « narguils », pendent à intervalles réguliers pour les alimenter en air respirable et les maintenir en surpression, ce qui oblige à en changer régulièrement quand on se déplace. « Tout est plus lent dans un P4, nous explique Branka Horvat, chercheuse

► Hervé Raoul : US3 Inserm, Laboratoire P4 Jean-Mérieux, Virologie, étude des agents pathogènes de classe 4



© REPORTAGE PHOTO - FRANÇOIS GUÉNÉ/INSERM

## Menace maximum

P4 est l'abréviation de « Pathogène de classe 4 ». Y sont rassemblés les agents pathogènes les plus dangereux selon les critères définis par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) d'Atlanta aux États-Unis. Les micro-organismes qui entrent dans cette catégorie sont caractérisés par une transmission interhumaine et peuvent causer des maladies graves susceptible d'engager le pronostic vital des patients infectés, et pour lesquels il n'existe pas de traitement ou de vaccin. Par extension, les laboratoires habilités à les manipuler sont appelés P4. Enfin, les nouvelles souches de bactéries multirésistantes comme le *mycobacterium* de la tuberculose ou la *salmonella Kentucky* vont vraisemblablement bientôt entrer dans cette catégorie. Dans cette perspective, le laboratoire Jean-Mérieux de Lyon est actuellement en train de s'agrandir. Une aile entière sera bientôt consacrée à ces nouvelles menaces. Ouverture prévue en 2015.



5



6

4 Le laboratoire est composé de plusieurs pièces hermétiquement séparées, les chercheurs ne doivent pas passer de l'une à l'autre au cours d'une même séance.

5 Ces postes de sécurité microbiologique protègent le manipulateur des souches virales, grâce à un flux d'air laminaire qui isole l'atmosphère derrière le verre, de celle du laboratoire.

6 Le matériel qui est utilisé dans le P4 ne sortira que pour être traité chimiquement et incinéré.

spécialisée dans la famille des Hénipavirus. *Il faut être le plus minutieux et surtout le plus calme possible, jamais je ne laisserais postuler au P4 un collaborateur susceptible de paniquer* », confie-t-elle. Un tel candidat serait de toute manière refusé par la direction du laboratoire. Avant de poser leur premier orteil dans le premier sas, les chercheurs doivent y être autorisés après examen de leur dossier par le haut fonctionnaire de défense et de sécurité du ministère de la Recherche. Puis, ils suivent trois semaines de formation assurée par l'équipe en charge du laboratoire, afin de maîtriser les protocoles de confinement, les gestes d'urgence et d'être psychologiquement aptes à opérer dans des conditions propices à la claustrophobie.

### Des pratiques sous procédures

À longueur de journée, nos bibendums scientifiques inoculent les virus à des tissus vivants *in vivo* ou *in vitro*, et cela afin de l'amplifier, d'étudier sa durée d'incubation, sa capacité à muter, les voies de signalisation cellulaire sur lesquelles il agit ou encore de tester l'efficacité d'un traitement ou d'un vaccin. C'est à l'intérieur de ces murs qu'une équipe du Centre international de recherche en infectiologie (Ciri) à Lyon a analysé les génomes d'Ébola prélevés au début et à la fin d'une épidémie, pour découvrir à quel point ce virus évoluait peu. L'intérieur du P4 est un autre monde où chaque geste est dicté par un manuel de procédures. Ici, on ne se contente pas de sortir les hamsters de leurs cages : « Prenez la boîte de

la main non directrice, puis ouvrez-la de la main directrice. Gardez la main non directrice sur la boîte tandis que vous saisissez l'animal. » Chaque type de rongeur doit être saisi d'une manière bien particulière pour ne pas le brusquer et correctement anesthésié avant toute manipulation. Les règles de sécurité ne font, elles non plus, aucune concession. En dehors de ceux qui y travaillent, rien ne ressort vivant de la zone d'expérimentation, à moins qu'il ne s'agisse d'un transfert vers un autre P4 après emballage dans trois couches de confinement. C'est le cas, par exemple, pour les coupes de tissus et le matériel génétique extraits dans le P4 qui subissent un processus d'inactivation strict avant d'être expédiés ailleurs pour des analyses dans des conditions plus faciles. Tout le reste subit un traitement de choc, chimique puis thermique, et finit incinéré. Le pire scénario possible ? Une blessure et un contact avec un échantillon, ou encore un incendie. Dans le premier cas, les chercheurs sont entraînés à traiter la plaie elle-même et à décontaminer son environnement immédiat. Puis, le blessé est évacué, après une douche de décontamination, vers l'hôpital de la Croix-Rousse situé à une dizaine de kilomètres. Si infection il y a, le patient ne sera pas contagieux avant quelques heures. En cas d'incendie, si le feu n'est pas maîtrisé rapidement, les consignes sont claires : « On laisse tout brûler ! On perd l'outil de nos recherches mais on ne laisse pas les pathogènes et la panique se propager autour ! », prévient Hervé Raoul. Être prêt à sacrifier des années de travail au moindre soupçon, au risque de voir un virus s'échapper dans la nature, c'est là une autre des qualités que l'on demande aux équipes qui viennent au P4.



7

7 À l'entrée et la sortie, passage obligatoire par le sas douche. Les particules d'eau pulvérisées sont si fines que tout l'air contenu dans le sas est au contact de la solution biocide employée.

© PATRICE LATRON/INSERM

# Une guerre aux multiples visages

La bataille contre les virus émergents se gagne sur le front des traitements mais aussi sur ceux du diagnostic et de la santé publique. Il est donc tout aussi important de les étudier pour mettre au point des armes pour les combattre que de trouver les moyens d'éviter la lutte.

Pour mettre en place les premières mesures de prévention contre une maladie émergente, il faut donc d'abord connaître le réservoir animal du virus. Pour cela, les enquêteurs dressent une liste de suspects en se renseignant sur les animaux côtoyés par les malades. La recherche de traces de l'infection peut ensuite débiter parmi ces candidats mais se révèle souvent difficile... Un exemple : les scientifiques sont encore partagés sur l'origine animale du MERS-CoV. Une étude néerlandaise, parue en octobre dans *The Lancet Infectious Disease*, étayait l'hypothèse que l'hôte d'origine était le dromadaire tandis que d'autres résultats, publiés par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), démontraient la présence d'extraits du génome viral dans des excréments de chauve-souris. Selon Anne Goffard, « chez les dromadaires d'Oman et égyptiens, les chercheurs n'ont trouvé que des anticorps mais pas d'ARN. Est-ce que ces animaux ont été malades ? Est-ce que c'est une infection récente ou bien chronique ? Est-ce qu'il s'agit du réservoir ou d'un hôte transitoire ? Nous n'en savons rien. » En outre les morceaux d'ARN retrouvés chez la chauve-souris ne mesurent que 200 paires de bases... sur les 30 000 que comprend le génome du MERS-CoV.

## Centres nationaux de référence (CNR)

Unités de recherche et d'expertise chargées de confirmer la présence d'un type de virus dans les échantillons qui lui sont adressés. Il existe un centre de référence pour chaque type de virus ou de bactérie.

## Diagnostiquer à temps

Un autre grand défi est celui du diagnostic car souvent les symptômes ne sont pas très clairs. Par exemple, rien ne ressemble plus à un syndrome de détresse respiratoire qu'un autre syndrome de détresse respiratoire. Les symptômes de la grippe aviaire ou du virus Nipah au début de la maladie, sont confus. Selon Branka Horvat, « les premiers symptômes ressemblent à ceux d'une grippe saisonnière mais se développent très rapidement vers une encéphalite. Entre 5 et 10 jours après les

© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM



**Branka Horvat,**  
immuno-virologue  
au Ciri



© JAMES GATHANY/CDC

premières infections, les premiers cas mortels surviennent. » Même constat avec les fièvres hémorragiques, telle que celle de Lassa, qui se déclarent dans des territoires reculés. Or, les quelques traitements disponibles ne sont efficaces que s'ils sont administrés tôt. Avant que l'on soit certain du coupable, les virus ont donc déjà fait leurs premières victimes. En outre, il faut souvent une confirmation des premiers cas par un centre national de référence (CNR), généralement situé loin des zones rurales où démarrent les épidémies, quand ils ne sont pas carrément dans un autre pays. Sylvain Baize connaît bien ce problème avec les fièvres hémorragiques : « La ribavirine fonctionne contre la fièvre de Lassa mais il faut débiter le traitement suffisamment tôt. Donc sur le terrain, c'est raté, d'autres pathologies plus fréquentes seront d'abord envisagées et traitées comme le paludisme, il est trop tard. » L'approche vaccinale n'est, quant à elle, pas toujours facile à envisager contre ces virus qui touchent un nombre trop restreint de patients pour justifier des grandes campagnes de vaccination et

Le chercheur vérifie que l'œuf de poulet est fertilisé avant d'y injecter le virus de la grippe qui s'y développera.

intéresser l'industrie pharmaceutique. Les chercheurs ont donc tenté une approche économiquement plus rationnelle. « On a notamment essayé de rendre le vaccin contre la fièvre jaune bivalent contre Lassa mais cela n'a pas marché, continue Sylvain Baize. On va maintenant

essayer de travailler sur une autre approche bivalente. » La vaccination reste cependant une approche plus judicieuse pour les virus à transmission aérienne qui menacent des populations plus larges.

Quant aux antiviraux, comme la ribavirine ou les inhibiteurs de la neuraminidase (¶), ils ne sont pas toujours efficaces. Les virus Nipah, Ébola et Marbourg échappent, par exemple, à tout traitement. Seule solution : améliorer la connaissance des mécanismes fondamentaux de l'infection des cellules hôtes. Les chercheurs du laboratoire Virpath, à Lyon, explorent la manière dont certaines protéines virales des virus influenza interagissent avec la protéine P53 pour empêcher l'apoptose (¶) et garder la cellule en vie afin de produire plus de virus. Il est possible que ce mécanisme soit commun à beaucoup de virus, ce qui ouvrirait de nouvelles pistes thérapeutiques.

### La polémique du super-virus

Les ressources en matière de recherche n'étant pas extensibles à l'infini, il faut savoir où chercher et surtout quels virus disposent d'un potentiel pandémique suffisant pour qu'il faille s'y concentrer. C'est la raison qui a poussé, en 2012, le Néerlandais Ron Fouchier, du centre médical Erasme à Rotterdam, et l'Américain Yoshihiro Kawaoka, de l'Université du Wisconsin-Madison, à lancer un projet de création en laboratoire d'un super-virus mutant H5N1 capable de se transmettre entre mammifères. Ces travaux furent si controversés que l'agence de biosécurité américaine – *The National Science Advisory Board for Biosecurity* – a, un temps, envisagé de ne pas autoriser leur publication, ce qui a néanmoins été fait dans *Science* et *Nature*. Selon Bruno Lina, ces résultats sont très importants car « le H5N1 est un virus pour lequel on dit qu'il y a un risque pandémique depuis dix ans alors qu'il ne se passe rien. L'objectif était de trouver quelle serait la mutation

qui pourrait permettre une transmission inter-humaine. » L'équipe de Ron Fouchier a donc provoqué deux mutations dans l'hémagglutinine, un antigène présent à la surface du virus et responsable de sa fixation sur des récepteurs de la cellule cible. Ils espéraient ainsi modifier cet antigène qui se fixait jusqu'alors sur des récepteurs aviaires afin qu'il puisse se connecter plus facilement à des récepteurs humains. Or, il a été observé qu'une version mutée de ce virus se transmettait par voies aériennes entre furets, ce qui suppose que ce virus se transmettrait également entre hommes, le furet étant sensible aux mêmes souches d'influenza que l'homme. Plus important encore, on connaît désormais les mutations nécessaires à l'adaptation de ce virus à l'homme.

« Il suffit de cinq mutations d'acides aminés dans son ARN pour que le virus soit transmissible entre hommes. On a donc une connaissance aujourd'hui beaucoup plus précise du risque, explique Bruno Lina. Si demain on découvre une souche de virus qui comporte quatre mutations dans un réservoir animal, alors on sait qu'il faudra éradiquer le risque avant que la cinquième mutation ne survienne. » De son côté, l'équipe Immunobiologie de l'infection virale du Ciri, à Lyon, essaye de comprendre pourquoi les Hénipavirus ne provoquent pas de maladie chez leur hôte naturel, chauves-souris frugifères, comme ils le font chez la plupart des autres mammifères, une fois passée la barrière des espèces. Comprendre les subtiles différences dans l'interaction entre ces virus et les hôtes différents pourrait fournir aux chercheurs de bonnes pistes pour expliquer les mécanismes qui sous-tendent l'émergence d'une pathogénicité dirigée contre l'homme. Ces nouvelles maladies sont une menace qui n'ira pas en s'amenuisant. Nul ne sait quel sera le prochain virus émergent, sa famille, son mode de transmission, ni même dans quelle région du monde il sévira. Mais la connaissance de ses mécanismes d'apparition donnent de plus en plus les moyens de réaction rapide et de prévision de son comportement lors de son adaptation à l'homme. Par ailleurs, d'autres leviers devront être actionnés pour vaincre ces virus. Le rapport de la sénatrice Fabienne Keller de 2012, qui traite des maladies infectieuses émergentes dans leur ensemble, estime « qu'il faut agir également

sur l'urbanisme des principales aires d'émergence, sur les méthodes d'élevage et l'exploitation des forêts où vivent nombre d'animaux réservoirs de virus, sur la hausse de la circulation des personnes et marchandises, mais qu'il faut également enrayer la fuite des médecins des pays du Sud vers les pays du Nord ». La guerre contre ces virus ne se gagnera donc pas uniquement au sein des laboratoires, mais aussi en menant une politique globale de santé publique à une échelle mondiale, à la hauteur de leur potentiel épidémique. ■ Dossier réalisé par Damien Coulomb



© INSERM/PATRICE LATRON

Les virus influenza sont stockés à - 80 °C.

Neuraminidase

Antigène présent à la surface des virus de la grippe

Apoptose

Mort cellulaire programmée



© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM

Observation de cellules auxquelles on a transféré un gène du virus Nipah.

■ C. Reusken et al. *The Lancet Infectious Diseases*, octobre 2013 ; 13 (10) : 859-66  
 ■ Z. Memish et al. *Emerging Infectious Disease*, novembre 2013 ; 19 (11)  
 ■ M. Imai et al. *Nature*, 21 juin 2012 ; 486 : 420-8  
 ■ O. Terrier et al. *FEBS Letters*, 17 septembre 2013 ; 587 (18) : 2965-71  
 ■ F. Keller. *Les nouvelles menaces des maladies infectieuses émergentes*, rapport d'information n° 638, Sénat, 5 juillet 2012

# Maladies chroniques

## Leurs racines plongent dans l'enfance

**Cancers, infarctus, schizophrénie... De plus en plus de maladies qui surgissent à l'âge adulte sont reliées à des événements ou environnements de la grossesse ou de l'enfance. L'histoire de notre santé se construit-elle dès la fécondation ?**

Septicisimes et controverses accompagnent souvent les premiers pas de nouvelles théories. Quand l'épidémiologiste anglais David Barker publie, en 1989 dans *The Lancet*, une étude suggérant que les maladies cardiovasculaires avaient des origines fœtales, il fait face à une levée de boucliers et à un flot de critiques. Mais, depuis, de multiples études lui ont donné raison. « Il est maintenant clair que les phases précoces du développement intra-utérin et les toutes premières années de vie sont des étapes critiques au cours desquelles s'établit une susceptibilité à de nombreuses maladies chroniques », indique Marie-Aline Charles (☛), directrice de l'Étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe) à l'Institut national d'études démographiques.

Aussi appelée concept DOHaD, pour *Developmental Origins of Health and Disease*, « l'hypothèse de Barker » a été le point de départ d'une réflexion pour repenser les politiques de santé publique en Grande-Bretagne, aux États-Unis et dans les pays d'Europe du Nord. En France, elle est entrée dans les laboratoires dans les années 2000 et une grande partie des recherches qui s'y rattachent se sont rassemblées autour de la société francophone

**« Le tout début du développement utérin et les premières années de vie sont des étapes critiques »,**

« vie entière » avec l'idée que de nombreux environnements et événements, positifs ou négatifs, opèrent tout au long de la vie d'un individu pour influencer son état de santé selon des chaînes complexes de causalité », précise Michelle Kelly-Irving (☛), de l'unité Épidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps, à Toulouse. Pour comprendre celles-ci, les cohortes de naissance sont essentielles.

SF-DOHaD. « Mais ce concept, initialement restreint à la vie néonatale, s'inscrit aujourd'hui dans un cadre théorique plus large qu'est l'approche

☛ Marie-Aline Charles : unité 1018 Inserm/ Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Université Paris-Sud 11, équipe Épidémiologie de l'obésité, du diabète et de la maladie rénale chronique, US2 Elfe, Ined/EFS

☛ Michelle Kelly-Irving et Cyrille Delpierre : unité 1027 Inserm - Université Toulouse III-Paul-Sabatier, équipe Maladies chroniques, pratiques de soins et facteurs socio-économiques

▣ D. J. Barker et al. *Lancet*, 1989 : 334 (8663) : 577-80

▣ M. Kelly-Irving et al. *BMC Public Health*, 19 août 2013 : 13 : 767

▣ M. Kelly-Irving et al. *Eur J Epidemiol*, septembre 2013 : 28 (9) : 721-34

▣ M.-A. Charles. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, août 2013 : 61S (3) : S133-8



© ILLUSTRATION : LAURENT PARIENTY

En attendant de pouvoir se pencher sur les données d'Elfe\* – la première étude française d'envergure avec 18 000 enfants nés en avril 2011 – Michelle Kelly-Irving a exploré la *National Child Development Study*, une cohorte britannique de 18 558 enfants, à son origine, en 1958. Ses résultats ont montré une association entre le nombre d'« adversités » rencontrées durant l'enfance et l'adolescence et l'apparition de cancers chez les femmes entre 33 et 50 ans. Par adversité, les chercheurs ont considéré les événements intra-familiaux stressants rapportés entre 7 et 16 ans : enfants en foyer, mal nourris, parents en prison, décédés, divorcés, avec des problèmes d'addiction... « Cette association a persisté après avoir pris en compte les facteurs de risques connus comme le tabac, l'alcool, l'indice de masse corporelle, mais aussi d'autres variables : le statut socio-économique dans l'enfance et à l'âge adulte, le niveau d'éducation, l'âge de la première grossesse ou encore la dépression », ajoute l'épidémiologiste. Au final, les femmes qui ont rencontré au moins deux adversités, dans leur enfance ou leur adolescence, couraient deux fois plus de risque de développer un cancer que celles qui n'avaient fait face à aucune.

Chez les hommes, aucune association significative n'est ressortie. « Cela résulte probablement d'une puissance statistique insuffisante due à un faible nombre d'individus ayant rapporté un cancer avant l'âge de 50 ans : ils étaient 3,3 % d'hommes contre 10,6 % de femmes. Mais une association entre adversité et mortalité toutes causes confondues a été trouvée », précise Cyrille Delpierre (☛), co-auteur de ces travaux. Les hommes qui ont rencontré au moins deux adversités avaient un risque 57% plus élevé de mourir avant l'âge de 50 ans par rapport à ceux qui n'y avaient pas été confrontés. Ce sur-risque était de 80 % chez les femmes. « Ces études suggèrent que quelque chose perdure depuis l'enfance et que des expositions pourraient modifier directement certaines réponses biologiques, certes adaptées à la situation à court terme mais préjudiciables à plus long terme. Ce phénomène renvoie à la notion "embodiment" ou d'incorporation biologique », poursuit le chercheur. Mais comment des situations de stress vécues durant l'enfance peuvent-elles se graver dans nos cellules ? L'épigénétique\*\* (☞) apporte aujourd'hui une explication. « Des marques épigénétiques s'apposent sur les gènes tout au long du développement et en particulier au moment de la vie in utero. Elles peuvent modifier le développement de tissus, d'organes, de systèmes de contrôle ou de régulation et avoir des conséquences sur l'apparition de maladies des années plus tard. Cela a été démontré sur des modèles animaux », rapporte Marie-Aline Charles. Le mode de vie, l'alimentation, les relations psycho-affectives pourraient ainsi laisser dans nos cellules une trace épigénétique, conduisant à une sur- ou sous-expression de gènes, et donc de protéines, d'enzymes... Des expositions ultérieures pourraient ensuite atténuer ou exacerber ces marques.

**« Des marques épigénétiques s'apposent sur les gènes durant tout le développement et en particulier lors de la vie in utero »**

« Nos travaux et l'approche "vie entière" de manière générale invitent à appréhender sous un regard nouveau les inégalités sociales de santé qui pourraient être en partie le fruit d'une exposition socialement différenciée à des facteurs délétères depuis la conception jusqu'à l'âge adulte », précise Michelle Kelly-Irving. Et comme l'écrit Marie-Aline Charles dans un numéro spécial de la *Revue d'épidémiologie et de santé publique* : « Il s'établit un cercle vicieux transgénérationnel dans lequel un faible niveau socio-économique et de santé chez les parents augmente le risque d'altération du développement précoce et de maladies chez les enfants. » Mais ces marques épigénétiques auraient parfois des caractères réversibles. Si le décor et les figurants sont posés durant la grossesse et les premières années de vie, bien des événements peuvent faire évoluer les personnages et changer l'histoire. « Ces nouveaux concepts imposent un changement de paradigme en santé publique pour prévenir l'épidémie de maladies chroniques. Il faudrait renforcer le rôle de la Protection maternelle et infantile (☞) et élargir le champ de ses missions en incluant les jeunes gens en âge de procréer, afin de délivrer des messages de prévention, une aide nutritionnelle et un soutien psychologique si besoin », propose Marie-Aline Charles. « Les interactions précoces, notamment parent/enfant, sont très importantes pour le développement cognitif et émotionnel. Il faut faciliter la vie des jeunes familles et investir dans l'environnement de la petite enfance. En France, les infrastructures pour cela existent (crèches, écoles...). Elles devraient être renforcées et valorisées », ajoute Michelle Kelly-Irving. L'histoire de notre santé s'écrit donc tous les jours et, comme dans un livre, la chute n'est jamais connue d'avance. ■

### Exemples de liens entre causes précoces et maladies survenant à l'âge adulte décrites dans la littérature

Causes précoces	Conséquences possibles à l'âge adulte
Restriction de croissance intra-utérine, faible poids de naissance	Diabète de type 2, surcharge adipeuse abdominale, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, maladie rénale chronique, bronchopathies obstructives
Diabète gestationnel, obésité maternelle pendant la grossesse, prise de poids gestationnelle excessive	Obésité, insulino-résistance, diabète de type 2
Croissance post-natale ralentie	Diabète de type 2, maladies cardiovasculaires
Exposition de la mère et du jeune enfant à des toxiques	Retard cognitif et moteur, obésité, puberté précoce, infertilité, cancer, hypertension, maladies cardiovasculaires
Situation psychosociale dans l'enfance difficile, carence affective	Retard cognitif et moteur, troubles émotionnels et comportementaux, obésité

Source : M.-A. Charles et C. Junien, *Questions de santé publique*, septembre 2012, Institut de recherche en santé publique (IReSP)

« Nos travaux et l'approche "vie entière" de manière générale invitent à appréhender sous un regard nouveau les inégalités sociales de santé qui pourraient être en partie le fruit d'une exposition socialement différenciée à des facteurs délétères depuis la conception jusqu'à l'âge adulte », précise Michelle Kelly-Irving. Et comme l'écrit Marie-Aline Charles dans un numéro spécial de la *Revue d'épidémiologie et de santé publique* : « Il s'établit un cercle vicieux transgénérationnel dans lequel un faible niveau socio-économique et de santé chez les parents augmente le risque d'altération du développement précoce et de maladies chez les enfants. »

« Mais ces marques épigénétiques auraient parfois des caractères réversibles. Si le décor et les figurants sont posés durant la grossesse et les premières années de vie, bien des événements peuvent faire évoluer les personnages et changer l'histoire. »

« Ces nouveaux concepts imposent un changement de paradigme en santé publique pour prévenir l'épidémie de maladies chroniques. Il faudrait renforcer le rôle de la Protection maternelle et infantile (☞) et élargir le champ de ses missions en incluant les jeunes gens en âge de procréer, afin de délivrer des messages de prévention, une aide nutritionnelle et un soutien psychologique si besoin », propose Marie-Aline Charles. « Les interactions précoces, notamment parent/enfant, sont très importantes pour le développement cognitif et émotionnel. Il faut faciliter la vie des jeunes familles et investir dans l'environnement de la petite enfance. En France, les infrastructures pour cela existent (crèches, écoles...). Elles devraient être renforcées et valorisées », ajoute Michelle Kelly-Irving. L'histoire de notre santé s'écrit donc tous les jours et, comme dans un livre, la chute n'est jamais connue d'avance. ■

« Ces nouveaux concepts imposent un changement de paradigme en santé publique pour prévenir l'épidémie de maladies chroniques. Il faudrait renforcer le rôle de la Protection maternelle et infantile (☞) et élargir le champ de ses missions en incluant les jeunes gens en âge de procréer, afin de délivrer des messages de prévention, une aide nutritionnelle et un soutien psychologique si besoin », propose Marie-Aline Charles. « Les interactions précoces, notamment parent/enfant, sont très importantes pour le développement cognitif et émotionnel. Il faut faciliter la vie des jeunes familles et investir dans l'environnement de la petite enfance. En France, les infrastructures pour cela existent (crèches, écoles...). Elles devraient être renforcées et valorisées », ajoute Michelle Kelly-Irving. L'histoire de notre santé s'écrit donc tous les jours et, comme dans un livre, la chute n'est jamais connue d'avance. ■

« Ces nouveaux concepts imposent un changement de paradigme en santé publique pour prévenir l'épidémie de maladies chroniques. Il faudrait renforcer le rôle de la Protection maternelle et infantile (☞) et élargir le champ de ses missions en incluant les jeunes gens en âge de procréer, afin de délivrer des messages de prévention, une aide nutritionnelle et un soutien psychologique si besoin », propose Marie-Aline Charles. « Les interactions précoces, notamment parent/enfant, sont très importantes pour le développement cognitif et émotionnel. Il faut faciliter la vie des jeunes familles et investir dans l'environnement de la petite enfance. En France, les infrastructures pour cela existent (crèches, écoles...). Elles devraient être renforcées et valorisées », ajoute Michelle Kelly-Irving. L'histoire de notre santé s'écrit donc tous les jours et, comme dans un livre, la chute n'est jamais connue d'avance. ■

### ☞ Épigénétique

Ensemble des mécanismes par lesquels l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des gènes.

### ☞ Protection maternelle et infantile (PMI)

Service médical de département visant à encadrer, suivre et protéger mères et enfants

\* Voir S&S n° 9, Têtes chercheuses « Marie-Aline Charles – Et ses 18300 enfants », p. 12

\*\* Voir S&S n°11, Grand Angle « Épigénétique : comment se joue la partition du génome ? », p. 22-33

## Démence La testostérone protectrice ?



© MARCO ANTONIO FDEZ/FOTOLIA

Des faibles taux de testostérone seraient associés à un risque de démence plus élevé chez les hommes âgés de plus de 80 ans et d'un haut niveau d'éducation. C'est le constat révélé par Laure Carcaillon (☞), sous la direction de Pierre-Yves Scarabin (☞), en s'appuyant sur l'étude des Trois Cités (☞). Même si les raisons de cette relation ne sont pas claires, cette découverte corrobore l'hypothèse que de faibles concentrations de testostérone ont un effet délétère sur le vieillissement du cerveau. Une donnée qui pourrait ouvrir la voie à de nouveaux essais de prévention des démences dans la population identifiée. **F. P.-C.**

☞ Laure Carcaillon, Pierre-Yves Scarabin : unité Inserm 1018/Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, équipe Hormones et maladies cardiovasculaires

☞ L. Carcaillon et al. *Alzheimer's and Dementia*, 10 septembre 2013 (en ligne) doi : 10.1016/j.jalz.2013.06.006

### Étude des Trois Cités

Une étude de cohorte prospective française dont le but est d'évaluer le rôle des facteurs de risques cardiovasculaires et des maladies dans le développement de la démence chez les personnes âgées.

## Vitamine D Des pratiques fluctuantes

La vitamine D joue un rôle important dans le métabolisme, notamment osseux. Raison pour laquelle des recommandations définissent le taux sanguin normal attendu chez l'enfant et chez le sujet âgé, ainsi que les modalités de prise en charge d'un déficit. Mais chez l'adulte de 20 à 60 ans, les préconisations sont moins claires. Dans ce contexte

flou, Pascal Caillet (☞) s'est intéressé à la façon dont les médecins supplémentent une population générale carencée en vitamine D en analysant toutes les prescriptions réalisées dans la région Rhône-Alpes pendant deux mois. Bilan : plus de 300 schémas de prescription recensés, différant par les posologies ou les rythmes d'administration. Pour

l'auteur, les raisons de cette variabilité mériteraient d'être éclaircies. **C. G.**

☞ Pascal Caillet : unité 1033 Inserm - Université Claude-Bernard Lyon I, Physiopathologie, diagnostic et traitements des maladies osseuses  
☞ P. Caillet et al. *Eur J Clin Nutr*, 2 octobre 2013 (en ligne) doi : 10.1038/ejcn.2013.182

## Amusie congénitale Une piste pour éduquer l'oreille ?

La plupart d'entre nous peut différencier deux courtes séquences musicales. L'exercice est d'autant plus facile et rapide que ces mélodies respectent les régularités du système occidental tonal auxquelles notre oreille - et notre cerveau - sont habitués. Les personnes souffrant d'amusie congénitale (☞) ont, elles, de grandes difficultés à reconnaître ou retenir des mélodies simples. On peut donc penser que la tonalité des morceaux n'a pas d'influence directe sur leur capacité d'analyse. L'étude de Philippe Albouy (☞) et ses collaborateurs vient de montrer le contraire. Elle consistait à présenter par paires des séquences musicales à des participants amusiques et à des personnes servant

de contrôles qui devaient indiquer si elles étaient identiques ou différentes. Si les réponses des amusiques n'étaient pas aussi bonnes que celles des sujets témoins, le temps de décision qui leur était nécessaire était plus court lorsque les mélodies respectaient les régularités du système occidental tonal. Une preuve importante de l'aptitude des amusiques à être sensibles à un apprentissage de la musique de leur culture, au moins partiellement, et à un niveau implicite. Un prérequis indispensable à une rééducation ultérieure. **C. G.**

☞ Philippe Albouy : unité 1028 Inserm/CNRS - Université Saint-Étienne-Jean-Monnet - Université Claude-Bernard Lyon 1, Centre de recherche en neurosciences de Lyon

☞ P. Albouy et al. *Brain Research*, 13 septembre 2013 (en ligne) doi : 10.1016/j.brainres.2013.09.003

### Amusie congénitale

Déficit de la perception musicale



### Du flou dans les prescriptions pour les adultes

## Essais cliniques pédiatriques Une question de confiance

L'une des principales difficultés de la recherche clinique est le recrutement de participants, en particulier lorsqu'il s'agit d'enfants. Afin de mieux comprendre pourquoi, Florentia Kaguelidou (✉), au CIC Robert-Debré, a réalisé une enquête transversale sur l'ensemble des études menées dans six centres d'investigation clinique (CIC) pédiatriques en France pendant 18 mois. Au total, 145 pédiatres ont ainsi approché les familles des 999 enfants et adolescents qui participaient à l'une des 44 études menées dans les CIC. Le taux moyen de refus n'était que de 12,5% : une décision influencée par les caractéristiques de l'étude et par la perception qu'en avaient les praticiens. Les familles sont donc plus susceptibles d'accepter leur participation si elles sont sollicitées par les médecins concernés par le projet de recherche. Des données à prendre en compte pour optimiser le taux de recrutement !

F. P.-C.

✉ Florentia Kaguelidou : CIC 9202 Inserm - Université Paris-Diderot-Paris 7

▣ F. Kaguelidou et al. *Journal of Clinical Epidemiology*, 11 avril 2013 ; 66 (2013) : 1151-7



Les familles participent mieux quand elles sont sollicitées par le médecin impliqué dans l'essai clinique.

© INSERM/PATRICE LATRON

## Diabète Les douleurs oubliées



Test de sensibilité pour détecter une neuropathie périphérique chez un patient diabétique

Un diabétique sur trois souffre de douleurs chroniques (depuis au moins 3 mois) au niveau des membres inférieurs. Dans deux tiers des cas, soit environ un diabétique sur cinq, ces douleurs sont neuropathiques, c'est-à-dire liées à une altération des nerfs, une

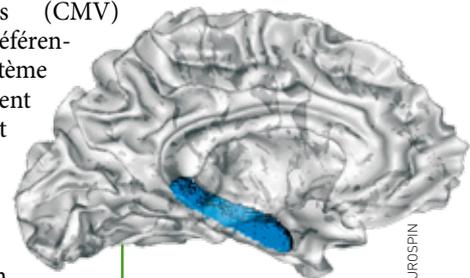
des complications les plus fréquentes du diabète. Ce sont les principales conclusions de l'étude menée sur 766 patients par Didier Bouhassira (✉) et l'unité de Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur de l'hôpital Ambroise-Paré à Boulogne-Billancourt. Les malades ont répondu à des questionnaires et des tests sur l'intensité et la description de la douleur ressentie, la sensibilité tactile des jambes et des pieds, la qualité du sommeil et la santé mentale. Résultats : les douleurs, qui sont associées à l'anxiété, la dépression et aux troubles du sommeil, ont un retentissement majeur sur la qualité de vie des patients. Des complications plus importantes encore en cas de douleurs neuropathiques qui, selon les auteurs de l'étude, restent traitées de façon inadéquate dans 60 % des cas. À bon entendre... F. B.

✉ Didier Bouhassira : unité 987 Inserm - Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

▣ D. Bouhassira et al. *Plos One*, 13 septembre 2013 ; 8 (9) : e74195

## Déficit cognitif Le CMV en cause ?

Le cytomégalo virus (CMV) infecte de manière préférentielle les cellules du système nerveux. Souvent latent chez l'homme, il peut être aussi associé à la schizophrénie et aux troubles bipolaires caractérisés par une diminution du volume de l'hippocampe (♀). Grâce à une étude menée sur 118 patients atteints de troubles bipolaires et 69 de schizophrénie,



Hippocampe gauche (en bleu) du cerveau d'un sujet atteint de schizophrénie (vue médiale oblique)

Josselin Houenou (✉), à l'Institut Henri-Mondor, a apporté, pour la première fois, la preuve qu'une forte concentration d'anticorps anti-CMV était liée à une diminution du volume de l'hippocampe et à un dysfonctionnement de la mémoire verbale chez ces patients. Une fois le mécanisme expliqué, il pourrait générer de nouvelles approches thérapeutiques et prophylactiques dans ces déficits cognitifs.

F. P.-C.

**Hippocampe**  
Structure du cerveau impliquée dans les processus de mémorisation

✉ Josselin Houenou : unité 955 Inserm - Université Paris-Est-Créteil-Val-de-Marne, Institut Mondor de recherche biomédicale, équipe Psychiatrie génétique et Neurospin, CEA Saclay

▣ J. Houenou et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29 septembre 2013 (en ligne) doi : 10.1016/j.pnpbp.2013.09.003

© JOSSELINE HOUENOU/INSERM U955 & CEANEUROSPIN

## VALORISATION

# Les critères du succès



Il y a peu, Rémi Lallement (☞), docteur en sciences économiques, remettait au Centre d'analyse stratégique\* du Premier ministre un document de travail où il comparait les pratiques et les résultats de la valorisation de différents pays industriels. Il explique ici les critères du succès et les raisons du retard de certains pays. Avec un message clé : la rentabilité de la valorisation est rarement financière, mais avant tout stratégique et économique.

**Science&Santé :** Est-il possible de comparer, au niveau international, la valorisation de recherche de chaque pays ?

**Rémi Lallement :** Oui, mais avec beaucoup de prudence. Souvent, la comparaison n'est pas évidente, selon que l'on parle d'universités ou d'organismes de recherche. D'un pays à l'autre, les notions diffèrent, les enquêtes n'ont pas toujours la même représentativité. Par exemple en France, les données sont souvent plus parcellaires qu'aux États-Unis. Malgré cela, nous sommes bien obligés de faire des comparaisons chiffrées. Les indicateurs les plus connus sont les dépôts de brevets, les recettes de licences, le nombre d'entreprises créées, on y ajoute parfois le nombre de contrats négociés avec les entreprises. Pourtant, l'un des messages de cette note est qu'il ne faut pas se limiter à un nombre trop réduit d'indicateurs.

**S&S :** Quand on regarde le ratio revenus/dépenses R&D, on constate que la rentabilité de la valorisation n'est pas très élevée, voire très faible pour certains pays ?

**R. L. :** L'idée majeure des décideurs est qu'il faut faire de la valorisation de la recherche, mais qu'elle ne va pas financer la recherche publique. C'est une activité

**Rémi Lallement**  
également spécialiste  
de l'économie  
allemande

dont les coûts sont élevés : les dépôts de brevets, les annuités de redevance et, bien sûr, le personnel. Et ils incombent à la structure de valorisation. Mais

n'oublions pas que les bénéfices sont partagés avec les labos, l'université ou l'organisme de recherche, l'inventeur, mais aussi les entreprises.

### S&S : La valorisation ne serait finalement pas rentable ?

**R. L. :** On pense souvent qu'il faudrait fixer un objectif de rentabilité, de retour sur investissements à travers les redevances et recettes de licence. Mais, même aux États-Unis, seule une petite minorité d'universités déclare des ratios élevés, supérieurs à 5%, par rapport aux dépenses de recherche et développement. L'enquête annuelle de l'*Association of University Technology Managers* montre très clairement que la médiane des retours sur investissements des universités américaines se situe légèrement en dessous de 1%, ce qui est beaucoup plus modeste. De plus, cette « rentabilité » est instable, souvent, une seule famille de brevets constitue l'essentiel des revenus, jusqu'à ce qu'elle tombe dans le domaine public. L'exemple le plus connu en France est celui des brevets sur le Taxotère®, un médicament utilisé en chimiothérapie, dont les redevances ont constitué dans la seconde moitié des années 2000 plus de 80% des revenus du portefeuille de brevets du CNRS.

Il faut l'admettre. On peut souhaiter que les coûts soient couverts, le plus possible, par des recettes, c'est une règle de bonne gestion, mais ériger comme norme un taux de retour élevé serait illusoire. C'est l'un des messages forts de cette note.



© FRANÇOIS GUÉNIN/INSERM

*« Nous avons compris qu'il fallait professionnaliser les équipes et mutualiser les ressources »*

### S&S : Et quelle est la place de la France, pour la recherche biomédicale, sur l'échiquier international ?

**R. L. :** Malheureusement, les derniers indicateurs chiffrés portent sur l'année 2007. Cela est significatif en soi, montrant que nous avons négligé quelque peu ce type de données. Pour actualiser le diagnostic, une nouvelle enquête a été lancée en avril dernier, sous l'égide du ministère de la Recherche. Dans l'immédiat, les données disponibles indiquent un progrès de manière générale et des résultats comparativement très satisfaisants concernant la création d'entreprises. Pourtant, la France reste dans l'ensemble moins avancée que les États-Unis et le Royaume-Uni. Donc, il y a du mieux, mais pas encore suffisamment. Cela dit, d'autres pays comparables, comme l'Allemagne, ne sont guère mieux placés que nous.

### S&S : Pourquoi ce retard ?

**R. L. :** Nous avons un paysage très éclaté, avec beaucoup de structures sous-dimensionnées. D'un côté, de grands organismes comme l'Inserm, le CNRS ou le CEA, qui ont constitué depuis longtemps des structures de valorisation bien dotées, avec des personnels compétents et une bonne habitude des contacts avec les industriels. D'un autre côté, beaucoup de petits organismes et les universités ont constitué ces structures plus tardivement, après la loi Allègre. Souvent, les effectifs y sont très faibles, et avec moins d'expérience qu'aux États-Unis, où les universités se sont équipées de très longue date. Or, tout indique que c'est un facteur déterminant pour obtenir de bons résultats.

### S&S : Quelles sont alors les pistes d'amélioration ?

**R. L. :** Elles sont déjà en œuvre. Lorsqu'on a lancé le Grand emprunt et les Investissements d'avenir en 2010, on a créé en France de nouvelles structures pour professionnaliser et donner plus de force de frappe à tout ce système de valorisation. Nous avons compris qu'il y avait un problème de dimensionnement et qu'il fallait professionnaliser les équipes, mutualiser les ressources. C'est ce qui a été fait avec le lancement des sociétés d'accélération du transfert de technologie (SATT), mais aussi avec les consortiums de valorisation thématique (CVT), et d'autres structures transversales qui ont pour objectif de dynamiser et de coordonner les structures existantes, par exemple les instituts de recherche technologique (IRT), France Brevets, etc. Aujourd'hui, les acteurs de terrain, très nombreux, cherchent à se situer, les uns par rapport aux autres, selon leurs secteurs d'intervention, et par rapport à ces nouvelles structures. Le cloisonnement reste un obstacle majeur, mais heureusement, les personnes impliquées se parlent un peu plus grâce à ces structures d'intermédiation technologique. L'Allemagne a fait cette réforme de mutualisation des ressources à l'échelle régionale dix ans avant nous, avec des résultats encore mitigés pour l'instant, ce qui confirme qu'il s'agit d'une tâche de longue haleine. Il reste donc du chemin à parcourir avant de se hisser au niveau des meilleures pratiques internationales, même si certains de nos organismes sont déjà très performants. ■

Propos recueillis par Brigitte Dyan

Voir aussi S&S n° 13, *Entreprendre* « Covalliance – Un front uni pour mieux valoriser », p. 40-41

## LEXIQUE

### ● ASSOCIATION OF UNIVERSITY TECHNOLOGY MANAGERS

Association américaine, à but non lucratif qui vise à soutenir et promouvoir le transfert technologique.

 [www.autm.net](http://www.autm.net)

### ● SOCIÉTÉ D'ACCÉLÉRATION DU TRANSFERT DE TECHNOLOGIES

Institut semi-public français spécialisé dans la valorisation des connaissances en matière de recherche et d'innovation.

### ● CONSORTIUMS DE VALORISATION THÉMATIQUE

Structures de coordination des actions de valorisation des membres d'une alliance, labellisées dans le cadre des Investissements d'avenir, tel que le CVT Aviesan

### ● INSTITUTS DE RECHERCHE TECHNOLOGIQUE

Structures thématiques interdisciplinaires qui rassemblent les compétences de l'industrie et de la recherche publique dans une logique de co-investissement public-privé et de collaboration étroite entre tous les acteurs.

### ● FRANCE BREVETS

Premier fonds d'investissement et de valorisation des brevets en Europe, créé en mars 2011 et doté de 100 millions d'euros, à parité entre la Caisse des Dépôts et l'État, dans le cadre du programme d'Investissement d'avenir.

\*Créé par décret du 22 avril 2013, le Commissariat général à la stratégie et à la prospective (CGSP) se substitue au Centre d'analyse stratégique.

● Rémi Lallement : chargé de mission, Centre d'analyse stratégique, département Économie Finances

■ *Quels critères de succès en comparaison internationale ?* Note d'analyse 325 - Mars 2013, Centre d'analyse stratégique du Premier ministre

 [www.strategie.gouv.fr](http://www.strategie.gouv.fr)



© APHP-ST ANTOINE-GARO/PHANIE

Le greffon est transporté dans un sac isotherme vers le lieu de la transplantation.

# Comment changer la donne ?

**Pénurie d'organes, inégalités d'accès, rejet... À toutes les étapes, la greffe en France semble minée par les difficultés. Trois spécialistes nous montrent que l'efficacité du don d'organe n'est pas qu'une question de générosité.**

## CE QUI FAIT DÉBAT

En 2013, plus de 5 000 greffes d'organes ont sauvé la vie de leurs receveurs ou amélioré nettement leur état de santé. Selon les régions, pourtant, l'accès à la greffe n'est pas le même : le délai d'attente d'une greffe de rein, la plus fréquente, varierait de 9 à 37 mois selon le rapport Rein 2011 de l'Agence de la biomédecine. Comment expliquer et éviter ces disparités ? Le manque de greffons est, quant à lui, flagrant : cette même année, 200 personnes sur liste d'attente sont mortes. Depuis la loi Caillaudet de 1976, les personnes décédées sont présumées avoir consenti au prélèvement de leurs organes si elles ne s'étaient pas inscrites sur le registre des refus. Mais les équipes médicales sont tenues par la loi de consulter les familles. Or, plus du tiers refuse. Faudrait-il outrepasser la volonté des proches ? La pratique médicale détermine aussi la situation. Doit-on prélever, non plus seulement après mort cérébrale, comme c'est la règle aujourd'hui, mais aussi après mort cardiaque, en agissant plus vite ? Faut-il soutenir le prélèvement sur donneur vivant ? Et comment la recherche peut-elle changer les choses ?



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

## Régis Josien,

Immunologiste, Centre de recherche en transplantation et immunologie, unité 1064 Inserm/ Institut de transplantation urologie et néphrologie/ CHRU de Nantes - Université de Nantes

La recherche en transplantation n'a pas pour vocation de pallier les manques d'un système de prise en charge. Mais elle peut pointer les changements de pratiques qui présenteraient un intérêt réel. Surtout, à plus ou moins long terme, ses découvertes peuvent améliorer la situation des patients greffés ou sur liste d'attente. Face à la pénurie de dons, le prélèvement sur cœur arrêté est une piste intéressante. Elle est validée médicalement si l'on prélève le rein dans les trente minutes, et même si l'on ignore combien de temps tiendra la greffe. Quant au don de rein entre

*Permettre au receveur de tolérer le greffon sur le long terme sans traitement, voilà le défi »*

vivants, il est trop minoritaire en France, alors qu'il présente un véritable intérêt médical : l'organe en parfait état est transplanté sans être conservé dans la glace (ischémie froide). Or, c'est un des éléments qui font que 36 % des greffons ne tiennent pas plus de dix ans. Et, mieux vaut toujours transplanter au plus vite un organe en ischémie froide, donc souvent dans le CHU de prélèvement. Plus de 700 patients par an ont besoin d'une retransplantation, soit 17 % des nouveaux inscrits. Comment l'éviter ? La survie des greffons a nettement progressé en quarante ans de recherche : moins de 10 % de rejet aigu pour la greffe de rein au bout d'un an. Le long terme reste un défi, surtout dû à une réaction immunologique de rejet chronique et à l'effet toxique des immunosuppresseurs. Permettre au receveur de tolérer le greffon sur le long terme sans traitement, c'est donc le Graal ! Certaines molécules peu toxiques induisent une forme de tolérance chez l'animal, elles restent à tester chez l'homme. D'autres travaux, en thérapie cellulaire, permettraient de rendre *in vitro* les cellules dendritiques (¶) du receveur moins immunogènes, puis de les réinjecter au moment de la greffe. Et des recherches, débutantes, progressent à grande vitesse : la xéno greffe (¶) et la régénération d'organes par cellules souches modifieraient radicalement les services de transplantation en France.



© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM

## Emmanuelle Prada-Bordenave,

Directrice générale de l'Agence de la biomédecine

L'inégalité d'accès à la greffe de rein est un problème difficile et complexe. Depuis le premier Plan Greffe de 2000, le nombre de transplantations rénales a plus que doublé. L'attente diffère entre régions, non seulement parce que les dons varient, mais aussi en raison de l'organisation locale. Certains hôpitaux manquent de personnels, de moyens ou

de coordination. Autour de Paris, d'autres réalisent des greffes très spécialisées pour des patients de toute la France. Et si l'engorgement semble plus important en Ile-de-France, c'est aussi parce qu'ailleurs les patients sont moins souvent inscrits sur liste d'attente lorsqu'ils démarrent une dialyse. La greffe assure pourtant une bien meilleure qualité de vie pour 60 000 € de moins par patient chaque année dès la deuxième année\*.

Néanmoins, le don d'organes est bien plus développé en France qu'en Angleterre ou en Allemagne, par exemple, mais moins qu'en Espagne. Ici encore, l'organisation et l'accueil font la différence, plus que la générosité ou la culture. Les principales religions soutiennent le don, et les familles en deuil tentent d'accomplir au mieux la volonté du défunt. En cas de

doute, nous les aidons à cheminer. Pas question de les accabler en leur imposant le prélèvement, nous leur devons autant d'attention qu'au receveur.

Outre les avancées de la recherche, deux voies amélioreront l'accès à la greffe. Le prélèvement après arrêt cardiocirculatoire, testé depuis 2006

dans dix centres pilotes, permettra d'avoir plus de greffons. Le don entre vivants, lui, atteindra un total de 600 greffes de rein en 2016. Il est

limité aux membres d'une même famille et aux amis proches, car l'attitude volontariste de la France depuis le Plan Greffe 2012-2016 ne doit pas ouvrir les portes aux situations dramatiques de trafic d'organes dont nous sommes protégés jusqu'à présent.



[www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)

*L'attente diffère entre les régions car les dons varient et aussi en raison de l'organisation locale,*

\* Voir S&S n° 16, Médecine générale « Maladie rénale chronique », p. 34

### Cellules dendritiques

Cellules présentatrices d'antigènes responsables du déclenchement d'une réponse immune adaptative

### Xénogreffe

Greffe effectuée sur un organisme appartenant à une espèce animale différente de celle du donneur

■ Réseau Épidémiologie et information en néphrologie (Rein), rapport annuel 2011, Paris, Agence de la biomédecine, 2011

## Pierre Noir,

Vice-président de la Fédération des associations pour le don d'organes et de tissus humains (France Adot)

Il revient à l'État de revoir les règles d'organisation de la greffe pour assurer l'égalité d'accès aux soins. On pourrait améliorer la circulation des greffons entre régions et mieux recenser les donneurs potentiels. De plus, la loi sur le consentement présumé est bloquée par les familles, qui peuvent toujours confisquer la volonté du défunt. Les 25 millions de cartes de donneurs ne servent donc à rien, et le registre de refus n'intéresse que 100 000 inscrits. Nous préconisons, en plus, un registre des donneurs, dont le respect *post mortem* s'imposerait.

La France a jusqu'ici évité des dérives comme en Suisse, où des mutuelles imaginent de réduire les cotisations contre un engagement à donner ses organes après la mort, ou en Espagne où existent des incitations financières. Le don doit rester gratuit. Nous sommes donc réservés sur le don entre vivants, même s'il permet d'avoir plus de greffons, il n'a cessé d'être étendu, désormais jusqu'aux cousins lointains et « amis de deux ans ». Ce débordement rend possible la marchandisation du corps. Quant au prélèvement après

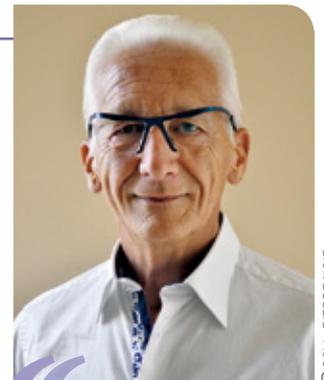
arrêt cardiaque, il améliorera la situation, d'autant que le nombre de morts cérébrales par accident de la circulation chute. Mais en tant qu'acteurs de terrain, nous aurons du mal à faire accepter deux critères de mort : l'arrêt du cerveau et celui du cœur. Et nous espérons que les préleveurs ne donneront pas l'impression de plus s'intéresser aux organes qu'aux soins, malgré l'urgence. Beaucoup de greffes pourraient par ailleurs être évitées par la prévention et le suivi. Ainsi, de plus en plus de jeunes abiment leur foie en s'alcoolisant. Ils grossiront peut-être demain les rangs des demandeurs de greffe.

*Nous préconisons un registre de donneurs dont le respect post mortem s'imposerait,*



[www.france-adot.org](http://www.france-adot.org)

© COLL. PIERRE NOIR



Propos recueillis par Nicolas Rigaud

## MÉDECINE PERSONNALISÉE

# Aviesan présente sa stratégie à l'Europe

**Le 24 septembre dernier, à Bruxelles, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) a consacré ses troisièmes rencontres avec les parlementaires européens à la médecine personnalisée. L'objectif ? Présenter les grandes orientations stratégiques de la recherche dans ce domaine.**



© INSERM/ETIENNE BEGOUËN

**Thierry Frébourg, un des porteurs de la recherche française devant l'Europe**

### European Research Council

Créé par la Commission européenne, l'ERC a pour but d'encourager la recherche d'excellence en Europe par le financement compétitif.

### Nucléotide

Molécule de base de l'ADN

C'est un temps fort pour Aviesan. Depuis leur création en 2011, les rencontres Aviesan-Bruxelles se sont imposées comme le rendez-vous annuel de communication scientifique de l'Alliance auprès de la Commission européenne et du Parlement européen. Pour cette troisième édition, c'est le thème de la médecine personnalisée\* qui a été choisi, un domaine au cœur des préoccupations de l'Europe. En introduction, le Professeur André Syrota, président d'Aviesan, et Catherine Jessus, sa vice-présidente, ont « *rappelé les missions de l'Alliance* », qui, depuis 2009, rassemble les acteurs de la recherche en sciences de la vie et de la santé (CEA, CHRU, CNRS, CPU, Inra, Inserm, Institut Pasteur, IRD, Membres associés). Des missions illustrées cette année à travers deux axes de réflexion liés au thème

**« Ces rencontres permettent aux députés européens de définir les stratégies adéquates pour l'avenir de la recherche »**

du jour. La génétique, d'abord, sur laquelle sont intervenus Thierry Grange et Thierry Frébourg (☛), respectivement directeur et directeur-adjoint de l'institut thématique multi-organisme (Itmo) Génétique, génomique et bio-informatique, et Lluís Quintana-Murci (☛) de l'Institut Pasteur, et le cancer ensuite avec Fabien Calvo (☛), directeur de l'itmo Cancer, et Fabrice André (☛) de l'Institut Gustave-Roussy. « *Ces rencontres ont pour mission d'exposer la politique scientifique française*, explique Thierry Frébourg. *L'objectif est de rendre plus lisible l'organisation de la recherche en France. Nous présentons nos priorités ainsi que nos valeurs scientifiques et sociétales. Enfin, nous nous proposons pour participer aux comités d'évaluation, tel l'European Research Council (☛).* »

Il s'agissait aussi de donner aux députés européens qui vont définir les orientations de la recherche à l'horizon 2020\*\* une vision concrète.

« *Nos exposés ont pointé les défis à relever dans le domaine des maladies génétiques, héréditaires ou acquises, comme le cancer puisqu'il s'agit d'une maladie génétique restreinte à certaines cellules*, poursuit Thierry Frébourg. *Depuis 2009, les généticiens ont la possibilité, grâce au séquençage de nouvelle génération, d'analyser l'ensemble des régions codantes de nos 30 000 gènes ou exomes. Il est donc urgent de former des bio-informaticiens capables de traiter ces données dans les labos, de recherche ou de diagnostic. Second défi, interpréter nos variations génétiques sur le plan biologique et médical – chaque exome contenant environ 500 variations nucléotidiques (☛) non répertoriées –, pour comprendre les bases génétiques des*

*maladies et développer des diagnostics fiables et performants.* » Cette révolution technologique induit dans le domaine du cancer une révolution thérapeutique : « *Depuis 2004, un des progrès majeurs dans le traitement du cancer est le développement des thérapies*

*ciblées dont l'efficacité est conditionnée par la présence de certaines mutations dans la tumeur. L'analyse de ces cibles ou leur identification par l'analyse de l'exome de la tumeur permet de la traiter en fonction de son profil génétique.* »

Ces rencontres auront donc permis à la fois de conforter la position européenne d'Aviesan, partenaire désormais incontournable de la recherche en sciences de la vie et de la santé, et d'expliquer précisément aux députés « *où nous en sommes et comment nous pouvons être utiles à la société afin qu'ils puissent définir les stratégies adéquates pour l'avenir de la recherche* », conclut Thierry Frébourg. ■

**Stéphanie Arc**

\* Voir S&S n° 14, Grand Angle « Médecine personnalisée – Les promesses du sur-mesure », p. 22-33

\*\* Voir S&S n°16, Stratégies « Horizon2020 », p. 42

☛ **Thierry Frébourg** : unité 1079 Inserm - Université de Rouen, Génétique du cancer et des maladies neuropsychiatriques

☛ **Lluís Quintana-Murci** : directeur de l'unité de Génétique évolutive humaine (URA 3012 CNRS/Institut Pasteur)

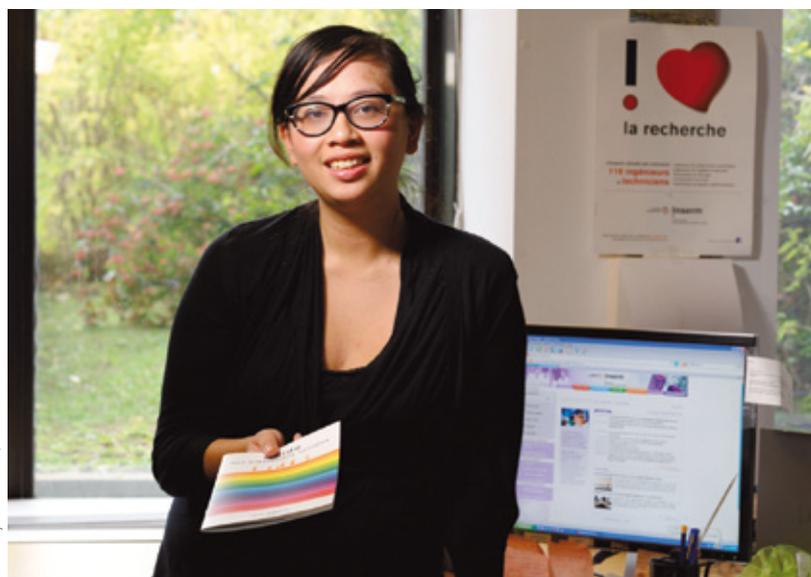
☛ **Fabien Calvo** : unité 940 Inserm - Université Paris-Diderot-Paris 7, Hématologie, immunologie, cibles thérapeutiques, CBT501 - CIC Saint-Louis

☛ **Fabrice André** : unité 981 Inserm/Institut Gustave-Roussy - Université Paris-Sud 11

## HANDICAP

## L'Inserm impliqué !

**Au lendemain de la semaine pour l'emploi des personnes handicapées et à la veille de la Journée internationale du handicap, le 3 décembre prochain, quelle politique l'Inserm met-il en œuvre vis-à-vis des personnes en situation de handicap ? Réponses avec Moncol Ear, chargée Insertion et handicap au département des Ressources humaines.**



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

**Science&Santé : L'Inserm a toujours mis un point d'honneur à intégrer la dimension du handicap dans sa politique de ressources humaines. Quelle est sa ligne directrice ?**

**Moncol Ear :** La politique handicap de l'Inserm est en effet une partie intégrante de la politique de ressources humaines. Elle vise à développer le recrutement de personnels handicapés [9] et à favoriser leur maintien dans l'emploi, par des conditions de travail et un accompagnement professionnel de qualité qui prennent en compte la diversité des métiers de l'Institut. Cette politique, développée au sein du département des Ressources humaines, associe étroitement les délégations régionales afin de répondre aux besoins de nos laboratoires.

**S&S : Concrètement, que proposez-vous aux personnels handicapés ?**

**M. E. :** Ils bénéficient d'un accompagnement personnalisé tout au long de leur carrière, et d'un poste et de conditions de travail adaptés à leur handicap. Il peut également leur être proposé des formations spécifiques ou des moyens de transport adaptés, et plusieurs prestations sociales mises

en place par l'Inserm visent à répondre à leurs besoins. Une grande partie de ces actions est financée dans le cadre d'une convention triennale signée en mai 2012 avec le Fonds pour l'insertion des personnes handicapées dans la fonction publique (FIPHFP). Afin de garantir une efficacité optimale, l'intervention des différents acteurs fait l'objet d'une étroite coordination autour des responsables RH des délégations régionales.

**S&S : Les résultats obtenus sont-ils à la hauteur des moyens et des forces mis en œuvre ?**

**M. E. :** Oui, les résultats sont plus qu'encourageants ! Le taux d'emploi légal de travailleurs handicapés progresse régulièrement : il est passé de 3,56 % en 2006 à 4,08 % en 2012. Aujourd'hui, 210 bénéficiaires de l'obligation d'emploi travaillent à l'Inserm. Chaque année, 6 % des ouvertures de postes d'ingénieurs et techniciens sont dédiés au recrutement de candidats en situation de handicap. Cette voie complémentaire et dérogatoire d'accès à la

*“Élargir le recrutement de personnes handicapées à l'ensemble de nos métiers constitue un véritable défi”*

fonction publique, qui a bénéficié en 2012 à treize agents, permet une titularisation après un an de contrat. À côté des concours de droit commun, l'apprentissage et les stages constituent d'autres formes d'intégration qu'il convient de développer au bénéfice des personnes handicapées, qui acquièrent dans le même temps un diplôme et une expérience professionnelle.

En matière de conditions de travail, de réels progrès peuvent également être constatés : à titre d'exemple, la convention avec le FIPHFP a permis en 2012 de financer 33 aménagements de postes – fauteuils électriques, logiciels adéquats... – ainsi que des aides au maintien de l'autonomie – transports adaptés, appareillages auditifs... – qui ont contribué à l'amélioration des conditions de vie de 60 travailleurs handicapés.

**S&S : Et, pour l'avenir, quelles sont les priorités de l'Inserm ?**

**M. E. :** Aujourd'hui, 80 % des candidats en situation de handicap ont un niveau de qualification égal ou inférieur au baccalauréat. Dès lors, élargir le recrutement de personnes handicapées à l'ensemble de nos métiers constitue un véritable défi, compte tenu des besoins en compétences de nos laboratoires. Pour atteindre cet objectif, l'Inserm doit poursuivre ses efforts visant à accroître la visibilité de sa politique handicap et à enrichir son vivier de candidats. Cela passe par une présence accrue dans les forums dédiés et le développement de partenariats ciblés, notamment universitaires. Mais aussi par l'accueil d'un plus grand nombre de stagiaires et doctorants issus des universités et des écoles doctorales. ■

Propos recueillis par **Éric Dumoulin**

### 🔍 Bénéficiaires de l'obligation d'emploi

Sont reconnus comme tels, outre les travailleurs handicapés, les victimes d'accidents du travail ou de maladies professionnelles, les titulaires d'une pension d'invalidité...



[www.rh.inserm.fr](http://www.rh.inserm.fr)  
[www.travail-emploi.gouv.fr](http://www.travail-emploi.gouv.fr)

EXPOSITION

## La recherche de l'art #2

# Une association photogénique



Photo de **Marianne Wasowska-Fauchon**  
Institut de la vision - Paris

**Co-réalisée par l'Inserm et l'École nationale supérieure de la photographie à Arles, l'exposition *La recherche de l'art* présente sa deuxième édition du 22 novembre au 7 décembre à la Galerie Arena de l'ENSP, à Arles.**

Que feraient des étudiants en photographie ayant carte blanche dans un laboratoire de recherche ? C'est le défi que se sont lancé l'Inserm et l'École nationale supérieure de la photographie (ENSP) au travers d'un partenariat qui, depuis 2011, permet à des étudiants de deuxième année de la célèbre école arlésienne d'évoluer dans des laboratoires de recherche de l'Institut. « Au départ, l'Inserm est venu vers nous avec l'envie de communiquer sur les sciences et la recherche au travers de l'image photographique, raconte Florence Maille, responsable des expositions et des publications de l'ENSP. Aujourd'hui, la photographie fait partie du travail quotidien d'un scientifique et, ici, nous avons

*toujours été intéressés par l'idée d'approcher les sciences. Nous avons donc cherché ensemble l'espace "art et science" dans lequel chacun pouvait se retrouver : un projet profondément artistique, que nous pouvions intégrer dans le parcours pédagogique des élèves de l'École tout en respectant les besoins de l'Inserm en termes de communication scientifique. »* Si pour la première édition en 2011-2012, seul l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed) était concerné par l'expérience, cette année, trois laboratoires se sont impliqués

et ont accueilli chacun une élève : Marianne Wasowska-Fauchon à l'Institut de la vision (☛) à Paris, Marine Segond au Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CIML) (☛), et Anouck Asathal au Centre de recherche en neurosciences de Lyon (CRNL) (☛). « C'est vraiment une très belle idée, l'Inserm nous a traitées comme des professionnelles, c'était une vraie formation pour les élèves que nous sommes », souligne cette dernière.

Mais quelles étaient les consignes ? « Au cours des trois séjours de deux jours en laboratoire dans l'année, nous avons eu carte blanche ! L'École nous a juste demandé de rencontrer des chercheurs, comprendre ce qu'ils font et penser à une manière d'en rendre compte, précise Anouck. Sur l'angle d'approche, personnellement, j'ai privilégié un regard documentaire sur mon séjour dans ce laboratoire d'étude sur les neurosciences, matiné d'une teinte



Photo de **Marine Segond**  
Centre d'immunologie de Marseille-Luminy

CINÉMA

## Festival À nous de voir

### Cinéma et sciences

Plus de 100 films et 40 débats pour s'interroger ensemble, chercheurs, réalisateurs et public, sur le monde qui nous entoure.



Avec Annie Thébaud-Mony, directrice de recherche honoraire de l'Inserm (cancers professionnels), le 27 novembre

→ 21 novembre-1<sup>er</sup> décembre  
Oullins (69)

 [www.anousdevoir.com](http://www.anousdevoir.com)



## Les chercheurs font leur cinéma

7<sup>e</sup> édition du Festival de très courts-métrages de médiation scientifique d'Île-de-France

**De jeunes chercheurs vous font découvrir leur sujet de recherche en réalisant des courts-métrages de cinq minutes.**

→ 30 novembre, 14 h 30 - 18 heures  
Cité des sciences et de l'industrie, Paris (19<sup>e</sup>)

 [www.leschercheursfontleurcinema.fr](http://www.leschercheursfontleurcinema.fr)

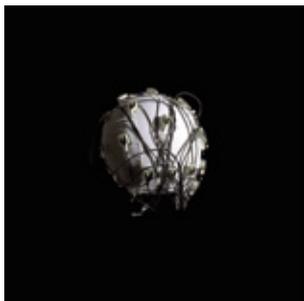


Photo de **Anouck Asathal**  
Centre de recherche  
en neurosciences de Lyon

de fantastique. La science-fiction m'a beaucoup inspirée. » Lors de l'exposition, l'étudiante proposera ainsi une dizaine de photos qui retranscrivent le travail de recherche, depuis les laboratoires de l'équipe de Karim Jerbi sur les interfaces cerveau-machine à Lyon, jusqu'au traitement d'une patiente épileptique pharmaco-résistante, qu'elle a pu également rencontrer à l'hôpital Pierre-Wertheimer à Bron.

« Si nous accompagnons les élèves tout au long de l'année dans ce projet, si nous les aidons à contourner les difficultés qu'ils peuvent parfois rencontrer, nous les guidons aussi au mieux dans la préparation de la restitution, ajoute Florence Maille. Il faut qu'ils racontent une histoire que chacun pourra saisir. »

Le parcours de l'exposition se fait en trois temps, puisque chaque étudiante a créé son univers plus ou moins abstrait. « Nous avons eu des candidatures très différentes cette année, mais très complémentaires. Et ce qui ressort de leurs travaux à toutes, finalement, c'est cette profonde similitude qu'elles ont su saisir entre le travail de chercheur et celui de photographe : la démarche de chercher, douter, explorer, créer, toujours... » ■

**Aude Védrières**

 [www.enp-arles.com](http://www.enp-arles.com)

- Institut de la vision : unité 968 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie
- CIML : unité 1104 Inserm/ CNRS - Aix-Marseille Université
- CRNL : unité 1028 Inserm/CNRS/ Université Saint-Étienne- Jean-Bonnet - Université Claude-Bernard-Lyon 1

CONFÉRENCES

● **SANTÉ EN QUESTIONS**

**Diabète : des thérapies d'avenir**

avec Pascal Ferré (unité 872 Inserm/Université Paris-Descartes, Centre de recherche des Cordeliers) et Rémy Burcelin (UMR 1048 Inserm/Université Toulouse III-Paul-Sabatier, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires)

→ **28 novembre, à 19 heures**

**Cité des sciences et de l'industrie, Paris 19<sup>e</sup>, en duplex avec le Centre international de conférences de Météo France, Toulouse**

 [dircom.inserm.fr](http://dircom.inserm.fr)



● **LES CONFÉRENCES 5 À 7 DE PASTEUR LILLE**

• **Les AVC**

avec Philippe Amouyel (unité Inserm 744/Lille2, directeur de la Fondation de coopération scientifique Alzheimer), Didier Leys (neurosciences, CHRU de Lille) et Henri De Riemaeker (Association France AVC 59-62 Louis-Hardy)

→ **10 décembre, de 17 à 19 heures**

**Lille Grand Palais**

• **Les moteurs de l'innovation thérapeutique (de la science à l'industrie)**

avec Benoît Déprez (unité 761 Inserm/Pasteur Lille)

→ **28 janvier 2014, de 17 à 19 heures**

**Amphithéâtre René Buttiau, Institut Pasteur (réservation obligatoire)**

 [www.pasteur-lille.fr](http://www.pasteur-lille.fr)



● **LES MARDIS DE L'ESPACE DES SCIENCES**

Conférences scientifiques grand public

• **Voir le cerveau penser !**

Denis Le Bihan, médecin et physicien (IFR 49 Institut d'imagerie neurofonctionnelle, CEA)

→ **10 décembre**

• **La culture scientifique, technique et industrielle est-elle une et indivisible ?**

Philippe Lazar, ancien directeur de l'Inserm, président du conseil scientifique de l'Espace des sciences de Rennes et de la Société des amis du Palais de la découverte (Paris)

→ **17 décembre**

**Salle Hubert-Curien aux Champs Libres  
Rennes, 20 h 30**

Réservation possible 02 23 40 66 00

 [www.espace-sciences.org](http://www.espace-sciences.org)

• **Expérimentation animale : est-elle encore légitime ?**

avec Georges Chapouthier (neurobiologiste et philosophe), François Lachapelle\* (responsable Bureau expérimentation animale, Inserm), Florence Burgat (philosophe), Jean-Pierre Marguénaud (professeur de droit privé)

L'expérimentation sur les animaux vivants devient avec Claude Bernard une démarche systématique et argumentée dans la recherche biologique et médicale. Mais aujourd'hui existe-t-il des modèles alternatifs et quelles sont les pistes d'avenir dans ce domaine ? Témoignages de chercheurs, tables rondes *À l'occasion du bicentenaire de la naissance de Claude Bernard\*\**

\* Voir S&S n° 3, Stratégies « Expérimentation animale - Quoi de neuf en Europe ? », p. 44  
\*\* Voir S&S n° 16, Bloc-notes « Claude Bernard - La méthode de la physiologie », p. 48-49

→ **7 décembre, 10 h 30 - 17 h 30**

**Cité des sciences et de l'industrie, Paris (19<sup>e</sup>)**

 [www.cite-sciences.fr](http://www.cite-sciences.fr)



© STUDIO KEROZEN

© C. POUPON ET COLL. NEUROSPINCEA

COMPOSÉS

**Comm4biotech**

Comment communiquer en sciences du vivant et biotechnologie vers la société, en partenariat avec la société allemande btS

→ **29-30 novembre, Heidelberg (Allemagne)**

 <http://comm4biotech.eu>

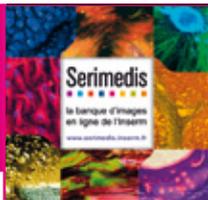
BLOGS

**SCILOGS, LA SCIENCE AU QUOTIDIEN**

La rigueur de la science et la convivialité du blog, pour que tous ceux qui s'intéressent à la chose scientifique puissent communiquer.

 [www.scilogs.fr](http://www.scilogs.fr)

IMAGES



**IMAGES INSERM**  
Reconnaissez l'Inserm à son PAD (Photos Animées Dynamiques) en ligne.

**MUSÉE VIRTUEL**

Bernard Werber, auteur des textes de l'exposition, vous emmène au musée virtuel de l'Inserm pour voir ou revoir *Science/Fiction, voyage au coeur du vivant*.



[www.serimedis.inserm.fr](http://www.serimedis.inserm.fr)

NOU

**POM Bio\***

Coproduction Inserm/Universcience/CNDP/Picta, avec le soutien d'Estim, réalisation : Véronique Kleiner  
Petits objets multimédias pour parler santé ou recherche à partir de photos de Serimedis (photothèque de l'Inserm)

La collection de 15 POM Bio à croquer

\* Voir S&S n° 13, Bloc-notes, p. 48



[www.universcience.tv](http://www.universcience.tv)



**DES IDÉES PLEIN LA TECH' RÊVE, la recherche de la conscience**

Production Universcience/Inserm/Virtuel, réalisation : François Demerliac, octobre 2013

Grâce à l'IRM fonctionnelle et l'électro-encéphalogramme, le projet RÊVE a pour ambition de mesurer l'activité du cerveau de personnes plongées dans un état végétatif chronique suite à un accident (CIC-IT de Besançon).



[www.serimedis.inserm.fr](http://www.serimedis.inserm.fr)

DÉBATS

● **RENCONTRES DU CAFÉ DES TECHNIQUES**

**Perturbateurs endocriniens : alerte à la pollution hormonale**

→ 16 janvier 2014, 18 h 30 – 20 heures  
Musée des arts et métiers, Paris 3<sup>e</sup>



[www.arts-et-metiers.net](http://www.arts-et-metiers.net)

● **AMPHIS POUR TOUS**

**Les stimulations cérébrales : de la thérapie au super cerveau**

avec Pascal Hot (CNRS Laboratoire de psychologie et neurocognition)

→ 14 janvier 2014, 17 h 30  
Université de Savoie, Chambéry (74)

→ 16 janvier 2014, 17 h 30  
Cinéma La Turbine, Cran-Gevrier (74)



[www.ccsti74-crangevrier.com](http://www.ccsti74-crangevrier.com)

L'ÉCRIT

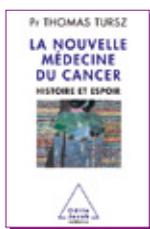


© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

**THOMAS TURSZ**

*La nouvelle médecine du cancer - Histoire et espoir*

Ancien directeur général de l'Institut Gustave-Roussy (IGR) à Paris, médecin et chercheur pendant près de quarante ans, Thomas Tursz revient dans cet ouvrage sur l'histoire de la cancérologie française, à laquelle il a contribué. Mais il regarde aussi vers l'avenir et les perspectives qui s'offrent aux patients dans les prochaines décennies.



→ *La nouvelle médecine du cancer. Histoire et espoir*  
Thomas Tursz

Odile Jacob, septembre 2013, 252 p., 22,90 €

**Science&Santé : Comment la cancérologie s'est-elle constituée comme discipline à part entière, justement ?**

**Thomas Tursz :** Pendant longtemps, la maladie était résumée à l'organe qu'elle affectait : un cancer du poumon « revenait » à un spécialiste du poumon et ainsi de suite. Mais Gustave Roussy, anatomopathologiste dans les années 1920, a fait avancer les choses. Il a dû opérer un véritable schisme et fonder l'IGR à Villejuif pour pouvoir traiter le cancer selon sa vision pluridisciplinaire de la maladie, dans le souci global du patient, et dans une volonté de rapprochement étroit entre hôpital et recherche. La cancérologie française est une discipline hérétique, comme j'aime à le dire, qui s'est fondée en s'exilant de l'assistance publique.

**S&S : Pourquoi qualifiez-vous les années 1970 à 2000, durant lesquelles vous exercez, d'« années noires de la cancérologie » ?**

**T. T. :** Elles sont marquées par deux grands progrès de la recherche fondamentale : à partir de 1975, la découverte

des oncogènes, ces gènes qui favorisent la survenue de cancer, et des gènes suppresseurs de tumeurs, puis, à partir de 1990, le séquençage du génome humain.

Cependant, et j'ai réellement vécu le paradoxe de ces années au travers de ma double casquette de chercheur et de médecin, le soin aux patients est longtemps resté

**“ La médecine personnalisée ouvre la voie d'une vraie révolution ,,**

deconnecté de ces avancées : souvent confuse et doublée d'une réelle inégalité sociale ou géographique d'accès aux soins et à l'innovation. Mais, aujourd'hui, la médecine personnalisée nous ouvre la voie d'une vraie révolution.

**S&S : Sur quoi se fonde-t-elle ?**

**T. T. :** Avant tout, sur une nouvelle classification génétique et moléculaire des cancers. Jusque-là, la classification morphologique permettait juste l'élaboration de médicaments « taille unique » auxquels seulement 50 % des patients réagissaient. Avec cette nouvelle classification, il sera plus simple de cibler les seuls traitements auxquels les patients auront une chance de répondre. Ensuite, les nouveaux médicaments, fondés sur des tests génétiques, permettent une action ciblée et véritablement adaptée aux patients. Dès le début du XXI<sup>e</sup> siècle, certains sont apparus et ont fait leurs preuves : l'imatinib, par exemple, est vraiment le premier anticancéreux ciblé des années 2000.

**S&S : Que répondez-vous à ceux qui dénoncent le coût d'une telle médecine, reposant sur des technologies très onéreuses ?**

**T. T. :** Que les nouveaux médicaments vont faire baisser considérablement le nombre de personnes traitées. Et surtout, que les technologies d'analyse génétique seront un vrai levier de développement économique et social. D'ailleurs, leur prix va certainement s'effondrer quand le marché sera créé, comme pour le séquençage du génome.

J'ose espérer que nous n'aurons pas à attendre soixante ans avant de voir ces progrès de la recherche appliqués aux patients... Il faut que ces derniers, face à l'immobilisme des pouvoirs, se fédèrent et aient une parole scientifique, comme cela s'est passé à partir des années 1980 pour le sida. ■

Aude Védrines

**UNIVERSCIENCE**

**PARIS VU PAR... LES SCIENTIFIQUES**

**Un biologiste de l'évolution à Montmartre**



Entre la rue Lamarck et la rue Darwin dans le 18<sup>e</sup> arrondissement de Paris, le généticien Pierre-Henri Gouyon (CNRS/MNHN) retrace l'histoire qui a conduit à la

théorie de l'évolution en 1859 et raconte pourquoi ces rues sont au pied de la Butte Montmartre et donc loin du Muséum d'histoire naturelle. Science et société, des rapports parfois compliqués...

[www.universcience.tv](http://www.universcience.tv)

**SCIENCE & MÉDECINE**

**LE MONDE**

Le supplément *science&médecine*, qui revient sur l'actualité scientifique de la semaine, paraît maintenant avec le quotidien daté du mercredi.

[www.lemonde.fr](http://www.lemonde.fr)

**HUFFINGTON POST**

Dans ce journal, en partenariat avec *Le Monde*, et accessible uniquement sur Internet, retrouvez la rubrique « C'est la vie » avec des contributions de chercheurs Inserm.

<http://huffingtonpost.fr>

**BFMTV**

Une chronique santé est animée par Alain Ducardonnet, cardiologue et journaliste scientifique, samedi à 15 h 55 et dimanche à 14 h 55, prolongée sur BFM Business (samedi à 11 h 55) et BFM Radio, en présence d'un invité en plateau.

[www.bfmtv.com](http://www.bfmtv.com)

**EUROPE 1**

Le dimanche, à 7 h 10, la journaliste Anne Le Gall vous réveille avec des découvertes scientifiques insolites, dans une nouvelle chronique, « Innovations Santé ».

[www.europe1.fr](http://www.europe1.fr)

**SCIENCE & MÉDECINE**

**Les doigts dans le cerveau**



Exposition interactive constituée essentiellement de manipulations, d'expériences et de jeux pour comprendre son cerveau sans se prendre la tête !  
Dès 7 ans

→ Jusqu'au 30 mars 2014  
La Turbine Cran-Gevrier (74)

[www.ccsti74-crangevrier.com](http://www.ccsti74-crangevrier.com)

**Scientifiques en tous genres**

Les filles boudent les filières scientifiques et technologiques. Une exposition pour bousculer clichés et préjugés (jeux, applications numériques, vidéos, témoignages, portraits)

→ 16 novembre 2013-30 mars 2014  
CCSTI de Laval - Musée des Sciences Place de Hercé, Laval (53)

[www.ccsti-laval.org](http://www.ccsti-laval.org)



**Guide concernant l'usage de substances psychoactives durant la grossesse**  
**Anne Whittaker, trad. Ewen Chardronnet, coordination scientifique de l'adaptation française Nicolas Bonnet et Thomas Chihaoui**

juillet 2013, Respadd, 336 p., disponible sur demande [www.respadd.org](http://www.respadd.org)

Ce guide, issu de la traduction française du *Guide to Problem Substance Use During Pregnancy* d'Anne Whittaker paru en 2011, a été enrichi de contributions d'experts francophones en addictologie et en périnatalité. Proposé par Respadd\*, cet ouvrage entend fournir aux professionnels engagés dans la prise en charge et le suivi des femmes usagères de drogues un support de référence avant, pendant et après la grossesse.

\* Voir S&S n° 5, Bloc-notes p. 47



**Pesticides - Effets sur la santé**  
**Expertise collective Inserm**

septembre 2013, Inserm, coll. Expertise collective, 1014 p., 70 € (diffusion Lavoisier)

Les pesticides regroupent plus d'un millier de substances actives dont la caractéristique principale est de lutter contre des organismes considérés comme nuisibles. On peut y être exposé lors de leur fabrication, de leur utilisation ou indirectement par l'air ou l'alimentation. Cette expertise collective, demandée à l'Inserm par la Direction générale de la santé, a pour but de faire un bilan de la littérature scientifique permettant de mieux connaître les risques sanitaires associés à une telle exposition.

\* Voir S&S n° 15, Stratégies « Toxicologie - Alerte aux pesticides », p. 42-43



**Démocratie sanitaire**  
**Les nouveaux défis de la politique de santé**  
**Didier Tabuteau**

septembre 2013, Odile Jacob, 304 p., 23,90 €

Progrès médicaux, crises sanitaires, déserts médicaux, inégalités de santé, réglementations de santé publique, financement de l'assurance-maladie, défis de la bioéthique : questions de santé qui sont autant de enjeux politiques. L'auteur, ancien directeur de cabinet ministériel, les examine à partir d'une analyse de l'histoire du système et de la politique de santé.



**Émilie de Châtelet et Marie-Anne Lavoisier : science et genre au XVIII<sup>e</sup> siècle**  
**Keiko Kawashima**

septembre 2013, Éditions Honoré Champion, 328 p., 35 €

L'auteur, historienne des sciences, analyse les travaux menés par ces deux scientifiques et les conditions de leur réalisation. Elle fait le lien avec les problèmes d'accès des femmes à une activité scientifique et au statut de savant, que ce soit au début ou à la fin de ce siècle.



**La maladie génétique au quotidien**  
**La drépanocytose : histoires de vies**  
**Hélène Buc-Caron, Frédéric Galactéros**

octobre 2013, PUF, coll. Science, histoire et société, 184 p., 19 €

Quatre cents enfants naissent chaque année en France avec la drépanocytose, la plus fréquente des maladies génétiques dans

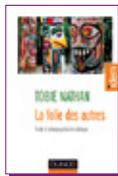


**Sylvie Fainzang\***, chercheur Inserm (Cermes3), a reçu le prix Prescrire 2013 pour son ouvrage

**L'automédication ou les mirages de l'autonomie**  
 (juin 2012, PUF, 192 p.)

\* Voir S&S n° 10, Médecine générale, p. 34-35

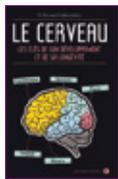
notre pays. Vingt mille patients doivent vivre au quotidien avec cette maladie. Cet ouvrage est fondé sur des entretiens avec des personnes en Ile-de-France qui évoquent leur stratégie pour concilier vie et maladie.



**La folie des autres**  
**Traité d'ethnopsychiatrie clinique**  
**Tobie Nathan**

octobre 2013, Dunod, coll. IDEM, 288 p., 15 €

Ce livre est le premier à développer une théorie cohérente de la clinique interculturelle, c'est-à-dire des problèmes concrets qui apparaissent dans les psychothérapies entreprises avec des patients originaires de cultures autres qu'occidentales.



**Le cerveau**  
**Les clés de son développement et de sa longévité**  
**Bernard Sablonnière**

octobre 2013, Jean-Claude Gawsewitch, 256 p., 18,90 €

Dans cet essai, le neurobiologiste, chercheur à l'Inserm, dévoile le fonctionnement du cerveau et répond aux questions que l'on se pose, « *Comment le cerveau grandit ? Pourquoi chaque cerveau est unique ? Comment ralentir les effets du vieillissement ?...* », avec des exemples accessibles à tous.



**Alors voilà**  
**Les 1001 vies des urgences**  
**Baptiste Beaulieu**

octobre 2013, Fayard, 380 p., 17 €

Ce premier livre d'un jeune interne en hôpital, déjà plébiscité pour son blog éponyme, décrit à une patiente en stade terminal ce qui se passe sous les blouses et dans les couloirs. Toutes situations vécues par lui ou ses collègues ne seraient pas le fruit du hasard...



**Histoire de la pensée médicale en Occident**  
**Du romantisme à la science moderne**  
**Mirko D. Grmek**

janvier 2014, Seuil, coll. Science ouverte référence, 432 p., 46,30 €

Ce troisième volume couvre la période au cours de laquelle s'est formée la médecine scientifique. On y passe de l'approche philosophique de la médecine romantique à la révolution scientifique qui caractérise le XIX<sup>e</sup> siècle et aux avancées et controverses de notre temps, de l'essor de la physiologie expérimentale à un aperçu de la révolution biomédicale du XX<sup>e</sup> siècle.

Rubrique réalisée par Maryseournut

Avec **l'application** de la **Fondation Plan Alzheimer**,

vous êtes **informés**,  
en direct et en continu, des **dernières évolutions** et **avancées** concernant  
la prise en charge  
et la **recherche** sur la maladie.

Disponible sur App Store et Google play



**FONDATION PLAN  
ALZHEIMER**

FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE  
POUR LA RECHERCHE SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER  
& LES MALADIES APPARENTÉES

[www.fondation-alzheimer.org](http://www.fondation-alzheimer.org)

# SCIENCES ET AVENIR

Sciencesetavenir.fr

## GRAVITY

Claudie Maigneré  
et Jean-François Clervoy  
décryptent le film choc

## BOSON DE HIGGS LE TRIOMPHE DU NOBEL



# SPÉCIAL HIGH-TECH

Les innovations  
GUIDE 2014 - Nos conseils



Chez votre marchand de journaux  
et aussi sur smartphone et tablette



 **Inserm**

101, rue de Tolbiac  
75654 Paris Cedex 13  
[www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

MAGAZINE GRATUIT  
NE PEUT ÊTRE VENDU