

SCIENCE & santé

Chémo-informatique

De l'algorithme
au médicament

Prescriptions à l'unité

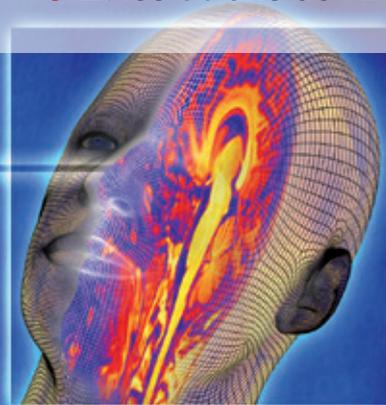
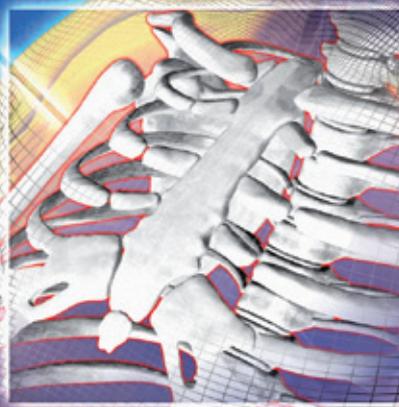
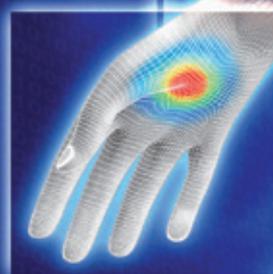
Fractionner
pour mieux soigner

André Syrota

Et les 50 ans de l'Inserm

IMAGERIE MÉDICALE

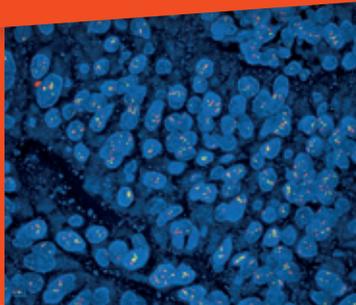
Une (r)évolution continue



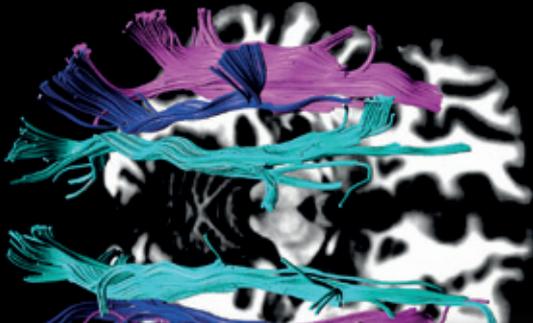
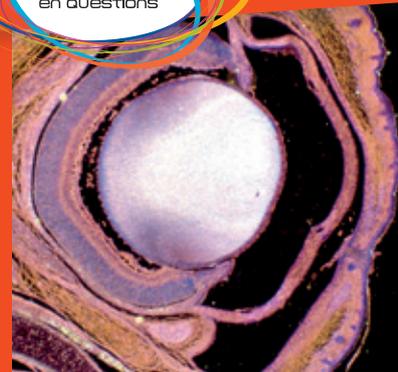
L'Inserm et la Cité des sciences et de l'industrie organisent des conférences citoyennes gratuites, en duplex de la Cité des Sciences à Paris, et d'un site partenaire régional.



Jeudi 6 février
Lutte contre
le cancer :
quels nouveaux
espoirs ?



Jeudi 22 mai
Les troubles
de la mémoire



Jeudi 19 juin
Les troubles
de la vision



Programme du 1er semestre 2014

dircom.inserm.fr



un lieu universcience

Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Qu'est-ce que l'Inserm ?



inserm.fr célèbre les 50 ans de l'Institut

- Les faits marquants et les grandes avancées
- Des vidéos d'hier et commentées par des chercheurs d'aujourd'hui
- Le programme des manifestations et des célébrations...

retrouvez toutes les informations sur : www.inserm.fr/50-ans



Lorsqu'il découvre en 1895 les rayons X, le physicien allemand Wilhelm Röntgen n'imagine sûrement pas, qu'au XXI^e siècle, l'imagerie

deviendrait un outil incontournable dans la prise en charge médicale des patients. Les innovations successives dans les différentes technologies (rayons X, nucléaire, ultrasons, résonance magnétique, optique...) illustrent parfaitement les progrès continus que va connaître l'imagerie médicale. Un domaine qui n'aura de cesse d'investir toutes les étapes du parcours de soin : diagnostic, catégorisation de population de patients, aide à la planification médicale, suivi d'efficacité et de réponse au traitement, outil de ciblage et de guidage thérapeutique, intervention chirurgicale... D'anatomique, l'imagerie est passée, ainsi, au niveau fonctionnel et moléculaire pour renseigner sur l'activité des organes et se faire de plus en plus précise, au point de devenir indispensable aux praticiens et aux chercheurs en quête de mieux comprendre *in vivo* les processus biologiques chez l'homme et l'animal. Et dans les laboratoires, chercheurs et cliniciens continuent à développer de nouvelles techniques, toujours plus performantes et efficaces. Le Grand Angle de ce premier numéro de l'année dresse ainsi un panorama des recherches menées au sein d'Aviesan.

Franck Lethimonnier
 Directeur de l'Itmo
 Technologies pour la santé
 Aviesan

CONTENTS

→ À LA UNE

- 4 Colloque de l'Inserm**
 La recherche de demain se prépare aujourd'hui

→ DÉCOUVERTES

- 7 Cerveau** Un câblage *a minima*
8 Spectroscopie de force atomique
 Quand l'expérience rejoint la simulation
12 Chémoïnformatique
 De l'algorithme au médicament

→ TÊTES CHERCHEUSES

- 14 Prix de la Fondation Bettencourt Schueller**
 Coups d'élan pour deux chercheurs Inserm

→ REGARDS SUR LE MONDE

- 17 Autisme** Dépister dès le plus jeune âge ?

→ CLINIQUEMENT VÔTRE

- 18 Biologie de synthèse** Et les gagnants sont... français !

→ GRAND ANGLE

- 22 Imagerie médicale**
 Une (r)évolution continue

→ MÉDECINE GÉNÉRALE

- 34 Pharyngite**
 Le diagnostic rapide, c'est pas automatique !
36 Génériques Des prescriptions selon la classe

→ OPINIONS

- 38 Médicaments à l'unité**
 Fractionner pour mieux soigner

→ STRATÉGIES

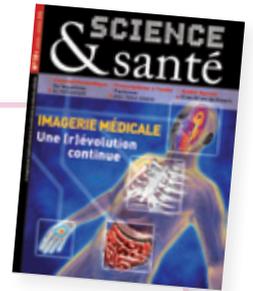
- 40 2014**
 L'Inserm, un cinquantenaire en pleine santé
42 Centres d'investigation clinique
 Une qualité commune
43 Addictions
 Prévention et recherche en première ligne

→ 50 ANS DE L'INSERM

- 44 Nutrition** Obésité, le premier combat de l'Inserm

→ BLOC-NOTES

- 46 Au cœur du vivant, 50 ans de l'Inserm**
48 Suzy Mouchet - L'histoire de l'Inserm en un clic



COLLOQUE DE L'INSERM

La recherche de demain se prépare aujourd'hui



L'Inserm célèbrera ses 50 ans cette année*. À cette occasion, un colloque de prospective scientifique se déroulera à la Sorbonne le jeudi 3 avril 2014, en présence du Président de la République, François Hollande. Cette journée de rencontre entre scientifiques, élus et partenaires permettra d'évaluer les prochains défis en matière de santé publique. Des défis que l'Inserm est prêt à relever comme en témoignent ces trois exemples de recherches sur des thématiques d'une importance capitale pour notre société. Des preuves s'il en fallait que demain est déjà à l'ordre du jour à l'Inserm.

Adjuvants

Composés minéraux ou organiques afin de renforcer la réponse immunologique

Antigènes

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

Cellules de Langerhans

Cellules présentatrices d'antigènes présentes dans les muqueuses

Anticorps

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

* Béhazine Combadière : unité 945 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie, équipe Nouvelles stratégies vaccinales et mémoire immunitaire

B. Combadière et al. *Human Vaccines*, août 2011 ; 7 (8) : 811-27

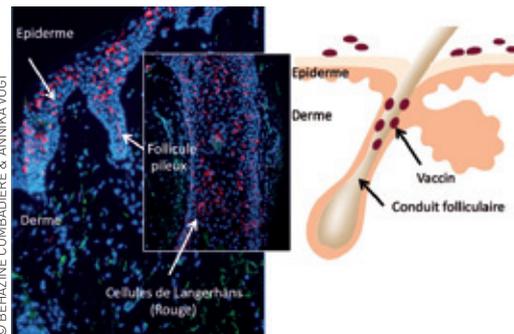
* Voir Bloc-notes « Au cœur du vivant, 50 ans de l'Inserm », p. 46 et toutes les informations sur :

www.inserm.fr/50-ans

Des vaccins adaptés à l'âge

Les progrès de la médecine ont permis d'augmenter considérablement notre espérance de vie. Paradoxalement, cela entraîne de nouveaux défis sanitaires pour notre société qui vieillit. Outre le traitement des maladies chroniques et la prise en charge de l'explosion des cas de pathologies associées à l'âge, comme la maladie d'Alzheimer, la recherche se doit aussi de répondre à de nombreuses questions fondamentales sur le vieillissement du système immunitaire. Celui-ci s'affaiblit en effet à partir d'un certain âge, ce qui explique pourquoi, par exemple, un « banal » virus saisonnier de la grippe peut faire des ravages parmi les personnes âgées. Pour l'éviter, le moyen le plus efficace est la vaccination, quand elle est possible. Pourtant les problèmes ne s'arrêtent pas là. « *De nos jours, les vaccins sont plus sûrs, explique Béhazine Combadière (✎), immunologiste à l'université Pierre-et-Marie-Curie à Paris. Mais leur immunogénicité est tout autant diminuée.* » C'est-à-dire que la réponse immunitaire qu'ils provoquent est moins importante, d'où une efficacité amoindrie. Le vaccin pourrait même se révéler inactif chez des personnes dont le système immunitaire est particulièrement affaibli, comme chez les personnes très âgées.

De nouvelles stratégies vaccinales sont donc en cours de développement. « *La recherche s'applique à améliorer les réponses immunitaires en modifiant le "design" des*



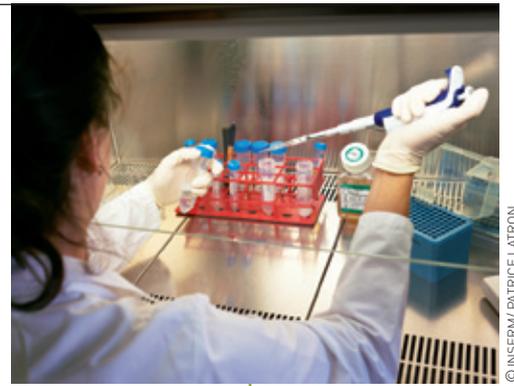
Le principe de la vaccination transcutanée utilise la voie des follicules pileux qui servent ainsi de réservoir aux composants vaccinaux.

vaccins, en développant de nouveaux adjuvants (✎) ou encore en essayant de nouvelles voies d'administrations », rassure la chercheuse. C'est sur cette dernière approche que s'est fait remarquer son équipe en remettant au goût du jour la vaccination transcutanée. Cette méthode sans aiguille consiste à appliquer les antigènes (✎) de l'agent infectieux directement sur l'épiderme. « *Cela permet de cibler des cellules particulières de la peau, les cellules de Langerhans (✎), qui induisent une réponse immunitaire de type cellulaire, notamment via l'activation directe des lymphocytes T qui vont détruire les cellules infectées. Cette immunité diffère de l'immunité humorale, qui repose, entre autres, sur la production d'anticorps (✎) spécifiques par les lymphocytes B, obtenue par voie intramusculaire classique.* » Or, les personnes âgées produisent moins d'anticorps. La voie transcutanée pourrait donc être une solution alternative très intéressante pour augmenter l'efficacité des vaccins dans cette population.

La médecine personnalisée pour tous ?

La médecine du futur fera en grande partie appel à des traitements sur mesure, adaptés à chacun*. D'énormes progrès scientifiques ont déjà été réalisés pour faire de cette médecine personnalisée une réalité. Ces dernières années ont vu, par exemple, les premiers succès de la thérapie génique. Cette approche a notamment permis de traiter des enfants atteints de déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (DICS-X), en insérant un « gène-médicament » dans leurs cellules souches hématopoïétiques, celles qui donnent naissance aux cellules sanguines. Suite à ce traitement, les premiers « enfants-bulles » ont pu quitter leurs environnements stériles où ils étaient forcés de vivre faute d'un système immunitaire efficace. Pour Marina Cavazzana (☛), directrice du centre d'investigation clinique (CIC) en biothérapie de l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris et une des architectes de ce succès, « il est désormais possible d'appliquer les leçons apprises sur les déficits immunitaires à d'autres pathologies ». Ainsi, son équipe travaille sur des hémoglobinopathies, comme la bêta-thalassémie ou la drépanocytose, maladies

héréditaires du sang liées à une anomalie de l'hémoglobine (♀). Mais les possibilités de la thérapie génique ne s'arrêtent pas aux maladies génétiques. De nombreux axes de recherche se fondent aussi sur cette approche thérapeutique pour combattre le cancer ou encore le VIH. « Nous travaillons actuellement avec des patients séropositifs atteints d'un lymphome (♀). Nous essayons de rendre leur système hématopoïétique résistant au virus », précise la chercheuse. Au-delà des avancées scientifiques, de nombreux obstacles techniques et socio-économiques restent à franchir pour faciliter l'accès à ce type de traitement. Parmi eux, « une standardisation de ces approches thérapeutiques pour faire baisser les coûts, insiste Marina Cavazzana. Il faut aussi réfléchir en profondeur aux parcours de soins qui permettraient au plus grand nombre de malades d'accéder à ces thérapies innovantes. »



© INSERM/PATRICE LATRON

La thérapie génique, une arme possible contre le VIH ?

♀ Hémoglobine

Protéine qui, associée au fer, permet le transport de l'oxygène dans les globules rouges.

♀ Lymphome

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

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

☛ Marina Cavazzana : unité 768 Inserm - Université Paris-Descartes, équipe Thérapeutique des déficits immunitaires et CIC Biothérapie - Hôpital Necker-Enfants malades-HEGP-Cochin, équipe Thérapie innovante des maladies héréditaires et du cancer

☒ M. Cavazzana-Calvo *La Revue du praticien*, avril 2013 ; 63 (4) : 457-61

☒ M. Cavazzana-Calvo et al. *Nature*, 16 septembre 2010 ; 467 (7313) : 318-22

Quand l'environnement nous en veut

Notre société s'est largement développée depuis la révolution industrielle, non sans une dégradation de notre environnement. L'activité humaine génère, en effet, des contaminants toxiques pour ce dernier mais aussi pour nous-mêmes*. Bien que des efforts aient été faits pour réduire l'exposition aux polluants, de nombreux composés nocifs contaminent toujours l'air que nous respirons, l'eau que nous buvons, la nourriture que nous mangeons... Certaines substances sont actives à faible dose et une synergie - appelée « effet cocktail » - est possible entre elles. Il est alors crucial d'identifier cet « exposome », c'est-à-dire l'ensemble des polluants auxquels est exposée une personne au cours de sa vie.

Ceci est particulièrement vrai pour certaines périodes clés du développement comme la vie intra-utérine et la petite enfance, où l'effet de ces contaminants a le plus d'impact. Une récente méta-analyse réalisée par Rémy Slama (☛), épidémiologiste environnemental à l'Institut Albert-Bonniot à Grenoble, montre ainsi que plusieurs composés - le plomb, certains polychlorobiphényles (♀) ou PCB, les polluants atmosphériques comme le dioxyde d'azote ou les particules en suspension - ont des effets délétères sur le déroulement et l'issue des grossesses, particulièrement sur la croissance fœtale. Or, un faible poids à la naissance est associé à un risque plus élevé de développer des maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. « Et pour beaucoup d'autres substances, pas assez

d'études sont disponibles pour pouvoir trancher de leurs effets sur la santé », regrette Rémy Slama. Pour y remédier, il faut notamment mettre en place des enquêtes épidémiologiques de suivi sur toute la vie. « Ces approches dites "vie entière" sont, en effet, complémentaires des études toxicologiques pour déterminer l'impact des facteurs environnementaux sur notre santé, ajoute Rémy Slama. Nous sommes d'ailleurs en train de mettre en place une cohorte qui vise à recruter et suivre 700 couples de l'agglomération grenobloise en attente d'un enfant. » Cette cohorte, appelée SEPAGES, pour Suivi de l'exposition aux polluants atmosphériques durant la grossesse et effets sur la santé, a pour but de caractériser finement les expositions aux polluants atmosphériques et aux perturbateurs endocriniens (♀) non persistants durant la grossesse et la petite enfance, grâce à l'utilisation de nouvelles technologies (smartphone, géolocalisation par GPS), de capteurs personnels et de biomarqueurs d'exposition. Et apporter ainsi de nouvelles réponses sur les risques sanitaires liés à l'environnement. ■

Simon Pierrefixe



www-iab.ujf-grenoble.fr



© INSERM/RÉMY SLAMA

Le capteur Radiello, échantillonneur d'air passif, permet d'estimer l'exposition des femmes enceintes au benzène.

♀ Polychloro-biphényles (PCB)

Composés aromatiques chlorés utilisés jusqu'en 1987 dans les transformateurs électriques, encres, peintures

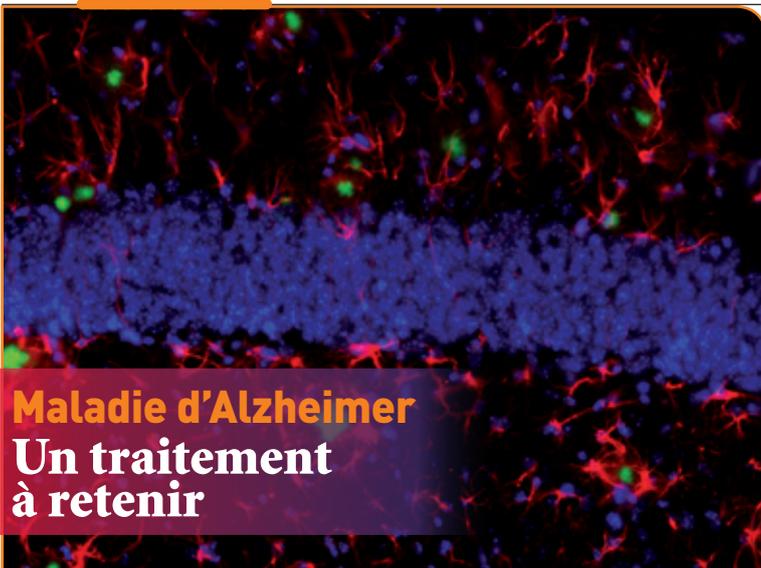
♀ Perturbateurs endocriniens

Molécules susceptibles d'interférer au niveau de la fabrication des hormones, de leur transport, de leur fixation sur des récepteurs ou de leur élimination

* Voir S&S n°8, Grand Angle « Notre environnement - Une menace pour notre santé ? », p.22-33

☛ Rémy Slama : unité 823 Inserm - Université Joseph-Fourier, équipe Épidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et à la santé respiratoire

☒ R. Slama et al. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, septembre 2013 ; 42 : 413-44



Maladie d'Alzheimer Un traitement à retenir

Dans le cerveau de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, on observe des dépôts extracellulaires du peptide amyloïde β ($A\beta$). À Montpellier, Sylvie Claeysen (☛), à l'Institut de génomique

☛ Sérotonine

Un des principaux transmetteurs du système nerveux central

☛ Agoniste

Molécule se fixant à un récepteur et l'activant sans en être le transmetteur endogène

fonctionnelle, et son équipe se sont penchées sur le récepteur à la sérotonine (☛) de type 4, qui, une fois activé, est connu pour diminuer la quantité d' $A\beta$. Sur un modèle murin particulièrement agressif de la maladie, les chercheurs ont testé différents protocoles d'injections chroniques de l'agoniste (☛) RS 67333 du récepteur de la sérotonine, pour l'activer. Les résultats sont surprenants !

Les inflammations cérébrales associées à la maladie ont considérablement diminué et les souris n'ont plus de déficit de mémoire. Le traitement administré de façon précoce et sur une longue durée est le plus efficace. Reste à tester ses effets sur l'homme avant de pouvoir ouvrir les portes du passé. **F. B.**

☛ Sylvie Claeysen : unité 661 Inserm/ CNRS/ Université Montpellier 2 – Université Montpellier 1, équipe Sérotonine et physiopathologie
☛ P. Giannoni et al. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6 décembre 2013 (en ligne) doi : 10.3389/fnagi.2013.00096

© PATRIZIA GIANNONI / IOF - U661 INSERM

Cancer colorectal Une réponse hétérogène à la chimiothérapie

Environ 15 % des patients atteints d'un cancer colorectal souffrent de tumeurs ayant une instabilité génomique. Ces cancers, appelés MSI (*Micro Satellite Instability*), accumulent des mutations sur les séquences répétées du génome (les microsatellites). Et s'ils ont globalement un meilleur pronostic que les tumeurs qui ne présentent pas cette instabilité, ces cancers MSI répondent faiblement au traitement anticancéreux à base de 5-fluorouracile, le médicament le plus utilisé dans la chimiothérapie du cancer colorectal. Les travaux de l'équipe d'Alex Duval (☛), du Centre de recherche Saint-Antoine de Paris, révèlent que la réponse à la chimiothérapie des patients atteints de cancers MSI est hétérogène : dans 25 % des cas, elle est excellente du fait de grandes délétions (☛) du microsatellite T17 du gène *HSP110*, qui empêchent l'expression de la protéine chaperonne (☛) *HSP110* dans les cellules tumorales, ce qui les sensibilisent aux chimiothérapies. Ces résultats ouvrent la voie à une médecine personnalisée qui tient compte des caractéristiques de la tumeur pour le choix du traitement. **L. L.**

☛ Alex Duval : unité 938 Inserm – Université Pierre-et-Marie-Curie

☛ A. Collura et al. *Gastroenterology*, 28 octobre 2013 (en ligne) doi:10.1053/j.gastro.2013.10.054

☛ Délétion

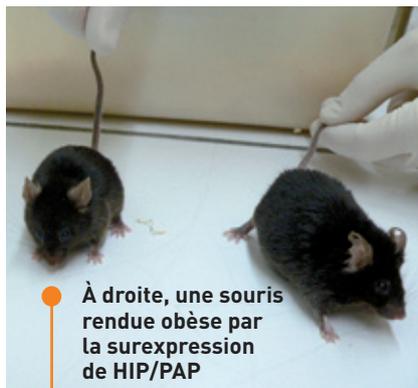
Perte de fragment d'ADN

☛ Protéine chaperonne

Protéine qui assure la bonne conformation 3D d'autres protéines.

Obésité HIP/PAP, agent secret

Cette protéine agit comme un facteur de croissance stimulant la prolifération des cellules du foie. Elle est aussi liée au développement de la maladie d'Alzheimer et au cancer du foie et du pancréas. Mais l'équipe de Juan Iovanna (☛), du Centre de recherche en cancérologie de Marseille, en collaboration avec des chercheurs espagnol et italien, vient de découvrir que HIP/PAP possède également une fonction insoupçonnée : elle rend obèse. En effet, sous des conditions alimentaires



☛ À droite, une souris rendue obèse par la surexpression de HIP/PAP

© JUAN IOVANNA / U1068 INSERM

standards, les souris qui surexpriment cette protéine deviennent obèses et montrent des niveaux élevés de glucose et de LDL, le « mauvais cholestérol ». Leurs congénères qui présentent un déficit d'HIP/PAP sont, elles, plus minces que les souris normales. De plus, les individus qui souffrent d'une obésité sévère ont une concentration sanguine de cette protéine plus élevée. Elle pourrait donc constituer un indicateur du développement du tissu adipeux. **L. L.**

☛ Juan Iovanna : unité 1068 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer – Aix-Marseille Université, Centre de recherche en cancérologie de Marseille

☛ V. Secq et al. *Journal of Cellular Physiology*, 25 octobre 2013 (en ligne) doi: 10.1002/jcp.24438

CERVEAU

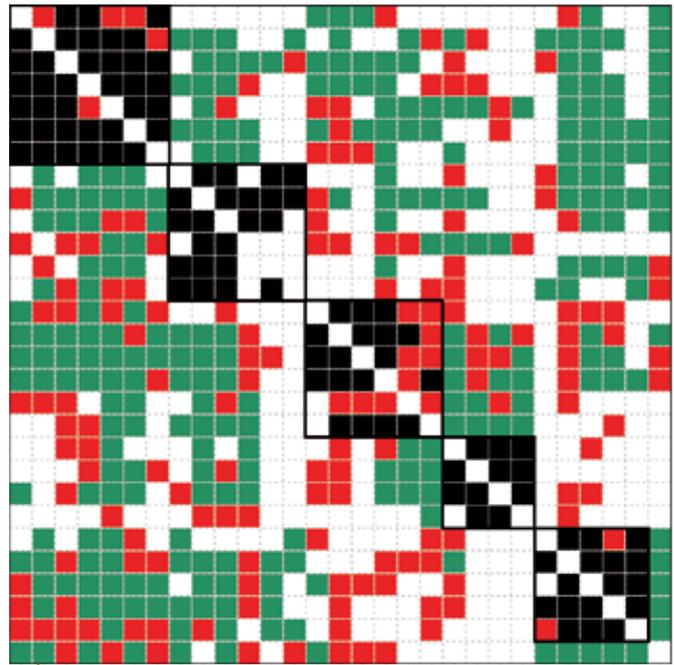
Un câblage *a minima*

Selon quel principe les 100 milliards de neurones du cerveau humain s'organisent-ils ? Sous quelle logique les informations sont-elles transmises ? Une équipe de neurobiologistes et mathématiciens, auteurs d'un nouveau modèle du cerveau, détiennent peut-être enfin la clef.

Le modèle d'organisation cérébrale le plus fiable s'inspire de celui des six degrés de séparation. De quoi s'agit-il ? De la théorie dite du *Small world* qui postule que toute personne est reliée à une autre par l'intermédiaire de cinq relations (six en comptant ladite personne). Ainsi, peut-être qu'un ami du fils du patron de la mère d'un de vos amis connaît personnellement le Dalai-Lama ! Transposé au cerveau, ce modèle considère, bien évidemment, non des individus mais des neurones. Mais Nikola Markov (☛) et Henry Kennedy (☛), de l'Institut Cellule souche et cerveau à Lyon, proposent une nouvelle organisation du cortex, avec une hiérarchie différente des aires cérébrales. Pour en arriver là, les chercheurs ont sélectionné 29 d'entre elles, réparties dans les cinq principales régions corticales (occipitale, temporale, pariétale, frontale, préfrontale), puis ont injecté des traceurs dans chacune de ces aires. Ces molécules, choisies pour leur capacité à être facilement suivies par microscopie à fluorescence, entrent dans les neurones par leur bouton terminal (☛) et remontent jusqu'au corps cellulaire (☛). Ces deux extrémités du neurone sont séparées par un axone plus ou moins long et peuvent donc être localisées dans des aires différentes. Ces injections permettent ainsi aux chercheurs d'identifier celles qui sont connectées entre elles.

La logique des connexions

Les résultats de l'expérience sont alors représentés sous forme d'un tableau dont les lignes et les colonnes symbolisent les aires cérébrales (voir photo). Dès qu'il existe une connexion entre deux d'entre elles, le carré correspondant prend une couleur particulière : noire si les aires appartiennent à la même région, verte si celles-ci sont différentes. Quand la connexion était



Les couleurs des carrés reflètent les connexions qui existent, ou pas, entre les régions corticales.

jusque-là inconnue, le carré devient rouge. Et... surprise : il y a beaucoup de rouge ! « Les aires corticales sont beaucoup plus interconnectées que la théorie du *Small World* ne le décrivait, confirme Henry Kennedy. De plus, l'intensité de la connexion, c'est-à-dire le nombre d'axones, diminue à mesure que la distance entre deux aires s'allongent », ce que le neurobiologiste nomme « la règle des distances exponentielles ». L'idée est que le cerveau se construit autour d'une logique simple :

« minimiser la longueur de câblage ».

Bien que les résultats aient été obtenus sur le singe, Henry Kennedy soutient qu'ils sont transposables à l'homme. En effet, on peut étudier les connexions du cerveau par deux

méthodes complémentaires : l'IRM et la technique des injections. Si, chez l'homme, seule l'IRM est possible, les deux méthodes sont pratiquées chez le singe. Cela permet ainsi de comparer, et vérifier, les résultats chez le primate, puis d'extrapoler à l'homme.

Cette théorie apporte un nouveau regard sur l'organisation des connexions cérébrales. Elle suggère de nombreuses applications, allant de la construction des nouveaux ordinateurs fondés sur des principes biologiques à de meilleurs diagnostics et de nouvelles voies de traitements pour des maladies qui entraînent des détériorations de ces connexions, telles que celles d'Alzheimer ou de Parkinson. ■ Florian Bonetto

☛ Bouton terminal

Il se situe à l'extrémité de l'axone.

☛ Corps cellulaire

Partie centrale du neurone, où les informations sont intégrées.

« Les aires corticales sont plus interconnectées qu'on le croyait, »

☛ Nikola T. Markov, Henry Kennedy : unité 846 Inserm/Inra - Université Claude-Bernard Lyon 1, équipe Architecture corticale, plasticité, codage et perception

☛ N. T. Markov et al. *Science*, 1^{er} novembre 2013 ; 342 (6158) : 577-91

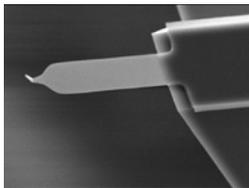
Spectroscopie de force atomique Quand l'expérience rejoint la simulation

⚡ Piézoélectricité

Capacité de certains corps à convertir une énergie électrique en une énergie mécanique et réciproquement

Hormone et récepteur, anticorps et antigène, enzyme et substrat... autant d'interactions dont la compréhension passe par une étude si fine qu'elle se situe, au sein d'une molécule, au niveau même des atomes. Des interactions qui existent également dans le cadre du repliement correct de chaque protéine. Prenons l'exemple de la titine, cette protéine qui se déplie, grâce aux forces libérées lors de la relaxation musculaire, puis se replie. Pour comprendre ce phénomène, Felix Rico (☞), biophysicien dans l'unité 1006 dirigée par Simon Scheuring (☞), a choisi d'utiliser la microscopie à

force atomique (AFM) en mode spectroscopie de force. Son principe ? Accrocher une molécule, ici la titine, par chacune de ses extrémités et les étirer jusqu'à ce que la molécule soit tendue (voir schéma). Pendant ce dépliage imposé, certaines

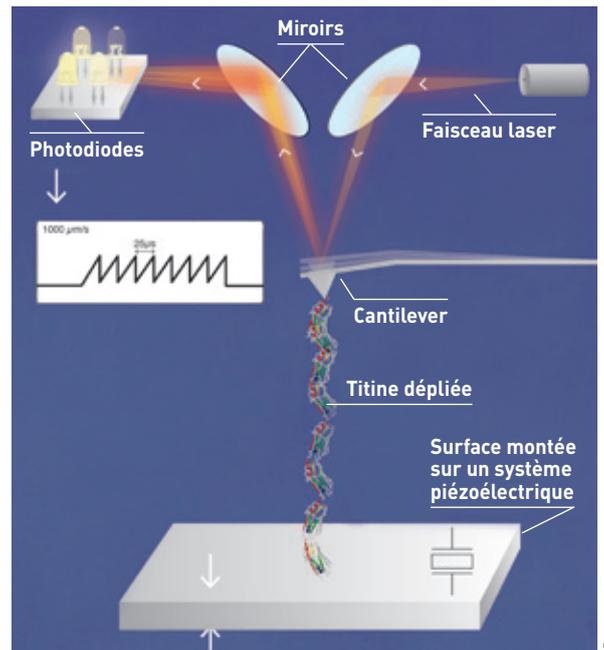


© SIMON SCHEURING, INSERM, AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ

Le cantilever à la pointe duquel la titine est accrochée.

☞ Felix Rico, Simon Scheuring : unité 1006 Inserm - Université Aix-Marseille, Bio-AFM-Lab

☞ F. Rico et al. *Science*, 8 novembre 2013 ; 342 (6159) : 741-3



© INFOGRAPHIE : ALINE SEVILLE/INSERM

Durant l'expérience, le système piézoélectrique tire la titine vers le bas. Les caractéristiques de son dépliement sont reflétés par les mouvements du cantilever qui dévie un faisceau laser. Celui-ci se répercute sur les photodiodes dont les intensités respectives traduisent la déviation. Le graphique en dents de scie représente les informations enregistrées par ces diodes.

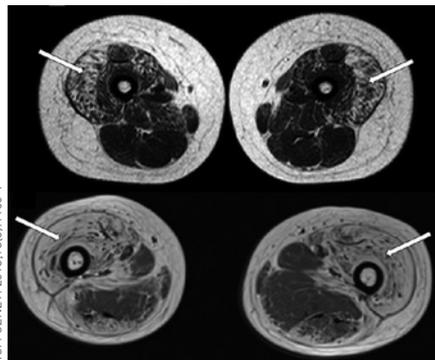
Myopathie Un nouveau gène impliqué

Sandra Mercier (☞), chercheur Inserm au sein de l'équipe de Stéphane Béziau du service de génétique médicale du CHU de Nantes, en collaboration avec des équipes sud-africaine et anglaise, a identifié un nouveau gène responsable d'une maladie rare qui associe une atteinte cutanée appelée poikilodermie et des signes de myopathie. Ce syndrome entraîne de graves conséquences dermatologiques, musculaires et pulmonaires.

Des mutations dans le gène *FAM111B* ont été identifiées grâce au séquençage de l'ensemble des gènes du génome de deux enfants atteints et de leurs parents. Reste à connaître la véritable fonction de ce gène pour élaborer un traitement efficace. L. L.

☞ Sandra Mercier : unité 1089 - Université de Nantes, Thérapie génique translationnelle pour les maladies neuromusculaires et de la rétine

☞ S. Mercier et al. *The American Journal of Human Genetics*, 5 décembre 2013 ; 93 : 1100-7



© IMAGE EXTRAITE DE L'ARTICLE DE MERCIER ET AL. AM J HUM GENET, 2013;93(6):1100-7

Infiltration adipeuse dans un muscle (flèche), qui s'amplifie avec l'âge (photo bas).

CANCER DU SEIN

Une protéine agent de migration cellulaire

Un réseau de neurones en construction ? Non. Une représentation de la circulation sanguine dans un capillaire ? Non. Des membranes cellulaires marquées par une fluorescence verte ? Oui ! Et on voit que ces cellules

⚡ Cellule transfectée

Cellule dont l'ADN a subi des transferts de gènes.

☞ Adrien Rousseau, Fabien Alpy : unité 964 Inserm/CNRS - Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), équipe Biologie moléculaire et cellulaire des cancers du sein

☞ A. Rousseau et al. *Plus Biology*, 3 décembre 2013 (en ligne) ; 11 (12) : e1001726

épithéliales de glande mammaire forment un ensemble plus organisé sur la photo de gauche que sur celle de droite. L'unique différence est la protéine TRAF4, présente à droite, absente à gauche. Adrien Rousseau (☞) et Fabien Alpy (☞), de l'IGBMC, montrent ainsi qu'elle déstabilise les cellules en altérant leurs jonctions

caractéristiques physiques vont être enregistrées : élasticité, stabilité, force nécessaire pour déplier la molécule, différence énergétique entre états pliés et dépliés... Elles iront nourrir un modèle scientifique qui simulera le comportement des atomes. Or, il existe une différence majeure entre la vitesse de l'expérience et celle de la simulation qui se déroule environ 1 000 fois plus vite. Pourquoi alors ne pas abaisser cette dernière ? Parce que plus elle est lente, plus les équipements informatiques doivent avoir une puissance de calcul importante. À titre de comparaison, il faut moins de mémoire à un caméscope pour enregistrer un guépard faisant un 100 mètres que pour filmer un escargot parcourant la même distance. Les chercheurs ont donc préféré augmenter la vitesse de l'expérimentation en développant le « TGV » de l'AFM : la spectroscopie de force à grande vitesse. Leur éclair de génie est d'avoir raccourci d'un facteur 30 la taille du cantilever – le levier lié à l'une des extrémités de la protéine lors du dépliement –, modifié le système piézoélectrique [?] et perfectionné circuits électroniques et matériel informatique. En conséquence, la protéine a pu être dépliée à une vitesse de 4 mm/s, soit un régime environ 1 000 fois supérieur à ceux atteints par l'AFM classique. Résultat, cette performance technique rend possible la comparaison directe entre simulation et expérience. Et elle va permettre de mieux décrire les variations de structures, au niveau atomique, dans les phénomènes d'interactions. Prochain objectif : aller encore plus vite pour détecter des variations encore plus brèves. ■

Florian Bonetto

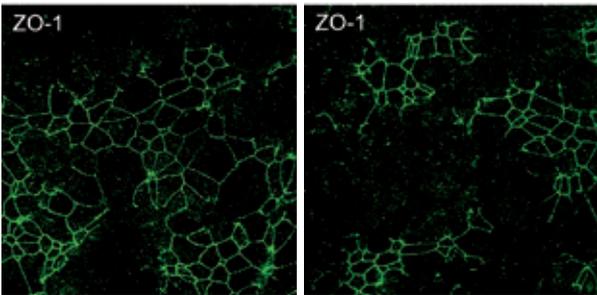
P **QUESACO ?** comme **Porphyries**

Des ongles qui virent au rouge, des gencives nécrosées qui font ressortir la denture, des doigts et lèvres desséchés... Qui suis-je ? Dracula ? Non, mais une légende tenace insinue que le créateur de ce personnage imaginaire se serait inspiré des symptômes des porphyries. Ces maladies génétiques rares sont dues à une synthèse anormale des porphyrines, des pigments biologiques de couleur pourpre qui constituent, entre autres, l'hémoglobine, et qui sont donc essentiels au transport de l'oxygène dans l'organisme. Leur accumulation toxique dans les tissus provoque des lésions cutanées et une photosensibilité. La maladie peut aussi se manifester par de vives douleurs abdominales et des troubles neuropsychologiques. Le Centre français des porphyries, associé à l'équipe Inserm Fer et synthèse d'hème, dirigée par Carole Beaumont (☛), assure une prise en charge des patients. Aujourd'hui, pour les formes sévères, la greffe de moelle osseuse (où l'hémoglobine est synthétisée) représente le seul traitement curatif, malheureusement difficilement accessible. Afin de trouver des alternatives, le laboratoire Inserm dirigé par Hubert de Verneuil (☛), à Bordeaux, s'est fixé pour objectif de développer des thérapies géniques appropriées en faisant appel aux cellules souches pluripotentes induites. **N. C.**



www.porphyrine.net

- ☛ Carole Beaumont : unité 773 Inserm – Université Paris Diderot Paris 7 – Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Centre de recherche biomédicale Bichat-Beaujon
- ☛ Hubert de Verneuil : unité 1035 Inserm – Université de Bordeaux, Biothérapies des maladies génétiques et cancers



© ADRIEN ROUSSEAU/09/04/INSERM

serrées – des structures qui permettent de maintenir l'adhérence physique entre deux cellules. Si les chercheurs se sont intéressés à TRAF4, c'est parce qu'elle est surexprimée chez certaines personnes atteintes du cancer du sein. Désolidarisées par la présence de la protéine en excès, les cellules cancéreuses voient leur capacité de migration augmenter. Elles sont alors susceptibles de coloniser d'autres régions de l'organisme et donc de favoriser la

progression du cancer. Pour comprendre le fonctionnement de TRAF4 au sein des jonctions serrées, les chercheurs se sont demandé comment la protéine pouvait y être recrutée. Armés de microscopes à fluorescence et de cellules transfectées [?], ils se sont mis en quête d'une molécule membranaire susceptible de posséder un site de fixation pour TRAF4. Avec, en tête, comme candidats potentiels, les phosphoinositides (PIP). Ces lipides membranaires peuvent, en effet, se lier à d'autres protéines retrouvées dans les jonctions serrées. En mélangeant TRAF4 à des PIP immobilisés sur des membranes, les chercheurs ont constaté qu'il y avait bien interaction. L'étude cristallographique a permis de révéler que la liaison s'effectue

grâce à deux acides aminés situés dans un domaine nommé TRAF. Très conservé au cours de l'évolution, c'est la première fois qu'il est présenté comme un site de liaison avec une molécule de type lipide. Auparavant, seule son interaction avec des protéines avait été prouvée. Cependant, quand il est seul et isolé, le domaine TRAF est localisé dans toute la membrane, sans être restreint aux seules jonctions. Le reste de la protéine est donc certainement impliqué dans l'adressage encore plus précis de TRAF4 vers les jonctions. Ainsi, « l'interaction du domaine TRAF de TRAF4 avec les PIP permet le recrutement de la protéine au niveau de la membrane plasmique. Et ceci est un pré-requis à son adressage final dans les jonctions serrées », conclut Adrien Rousseau. Comment TRAF4 agit sur ces dernières reste encore, selon Fabien Alpy, « la boîte noire »... objet de leur prochaine recherche ! ■ Florian Bonetto

Fusion plus ou moins complète des orteils chez des patientes atteintes du syndrome STAR



© DR

Syndrome STAR

Une nouvelle kinase sous les feux de la rampe

C'est à la Station biologique de Roscoff que l'on a récemment découvert une nouvelle kinase (♀) impliquée dans différents

domaines : cancer, résistance à l'hormonothérapie et syndrome STAR, caractérisé par des malformations du crâne, des doigts et de certains organes.

Tout commence avec une protéine orpheline nommée CDK10 (♀), dont la sous-unité activatrice était jusqu'ici inconnue. Parmi les molécules candidates, la cycline M, elle aussi orpheline. Or, Pierre Colas (♂), premier chercheur Inserm détaché à Roscoff, et son doctorant Vincent J. Guen (♂) ont trouvé que la cycline M et CDK10 forment un complexe à activité kinase. La découverte de cette interaction éclaire d'un jour nouveau le syndrome STAR. Celui-ci est, en effet, dû à une mutation du gène codant pour la cycline M, mais les chercheurs ignoraient jusqu'alors le mécanisme conduisant aux malformations caractéristiques de ce syndrome. Avec Carly Gamble (♀), également

membre de son équipe, Pierre Colas a exploré la piste de la protéine ETS2, déjà connue pour être un partenaire d'interaction de CDK10. Les chercheurs ont ainsi montré, qu'en temps normal, le complexe CDK10/cycline M peut ajouter un groupement phosphate à ETS2, ce qui conduit à sa dégradation. Chez les individus STAR, à cause de la mutation, ce complexe ne peut se former. En conséquence, ETS2 n'est pas dégradée et s'accumule, ce qui pourrait expliquer notamment les malformations crano-faciales observées. Par ailleurs, l'accumulation d'ETS2 induirait une augmentation du risque de développer un cancer, notamment du sein. De plus, certaines patientes présentent une résistance à la thérapie la plus utilisée contre les cancers du sein hormono-dépendants, à base de tamoxifène. L'une des causes possibles : la diminution de l'expression de CDK10 et de la cycline M. À terme, cette dernière pourrait donc être utilisée comme biomarqueur permettant de prédire la réponse des malades à cette thérapie. ■ Florian Bonetto

♣ Pierre Colas, Vincent J. Guen, Carly Gamble : unité USR3151 CNRS, Équipe P212, Étude et modulation d'interactions protéiques impliquant des protéines kinases d'intérêt thérapeutique
 ☞ V. Guen et al. *PNAS*, 26 novembre 2013 ; 110 (48) : 19525-30

Kinase

Enzyme capable de transférer un groupement phosphate d'une molécule à une autre et dont le rôle est de réguler l'activité de la cellule

CDK (cyclin-dependent kinases)

Famille de protéines kinases qui contrôlent des processus cellulaires fondamentaux et dont l'activité enzymatique dépend de l'interaction avec une sous-unité activatrice (cycline).

Récepteur aux œstrogènes

De l'importance de la localisation

Le récepteur aux œstrogènes ER α est impliqué dans de multiples processus : fonction de reproduction, ostéoporose ou encore cancer du sein. Et comme tout facteur de transcription, il est majoritairement localisé et actif dans le noyau où il régule l'expression de nombreux gènes, mais une fraction d'ER α est aussi retrouvée au niveau de la membrane des cellules. Afin d'évaluer les rôles respectifs de la localisation membranaire ou nucléaire de ER α , Marine Adlanmerini (♂) et ses collaborateurs de l'équipe toulousaine de Jean-François Arnal (♂) ont produit par mutation des souris dont le récepteur ER α n'est plus localisé au niveau

de la membrane. Alors que les effets vasculaires des œstrogènes sont supprimés, l'activité sur l'utérus - l'un des organes cibles d'ER α - est conservée. Il ressort de ce travail une spécificité tissulaire fonctionnelle : tandis que la localisation membranaire du récepteur est cruciale pour les effets vasculaires, celle, nucléaire, d'ER α est nécessaire pour les effets utérins. De nouvelles découvertes qui viennent éclairer le fonctionnement de ce récepteur fondamental. F. B

♣ Marine Adlanmerini, Jean-François Arnal : unité 1048 Inserm - Université Toulouse 3 - Paul-Sabatier, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, équipe Modulation du récepteur des œstrogènes pour prévenir l'athérome et le diabète
 ☞ M. Adlanmerini et al. *PNAS*, 26 décembre 2013 (en ligne) doi : 10.1073/pnas.1332057111



© CÉDRIC RAOUL / UMRI1051 INSERM

Maladie de Charcot

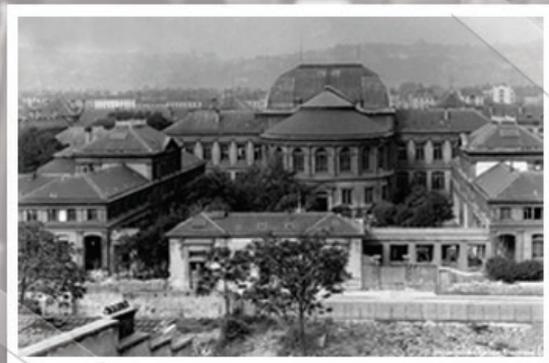
L'interféron gamma responsable

La maladie de Charcot, ou sclérose latérale amyotrophique, est une pathologie neurodégénérative caractérisée par une perte progressive des motoneurones, qui

commandent la contraction des muscles, dans le cerveau et la moelle épinière, ainsi que par une inflammation persistante. L'équipe Inserm de Cédric Raoul (♂), à Montpellier, a découvert que l'interféron gamma, une molécule pro-inflammatoire, présente de façon aberrante dans la moelle épinière des malades, contribue au développement de cette maladie. Elle représente ainsi une cible thérapeutique potentielle. L. L.

♣ Cédric Raoul : unité 1051 Inserm/CNRS/Université Montpellier 2 - Université Montpellier 1, Pathologies sensorielles, neuroplasticité et thérapies
 ☞ B. Otsmane et al. *Neuroreport*, 8 janvier 2014 (en ligne) doi : 10.1097/WNR.000000000000043

50 ans d'histoire

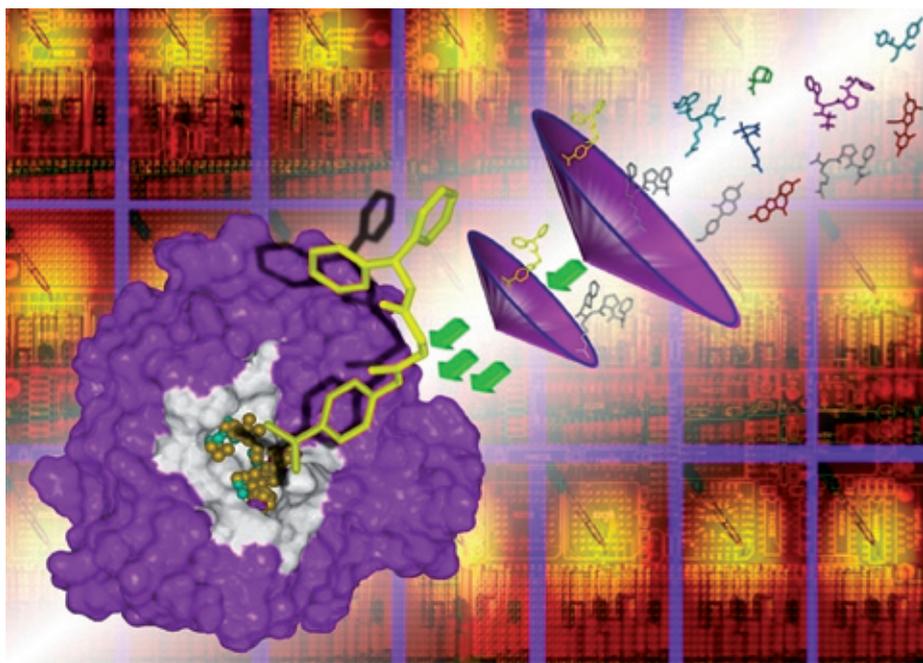


Découvrez

les femmes et les hommes,
les domaines de recherche
et les lieux qui ont marqué
l'histoire de l'Institut.

<http://histoire.inserm.fr/>





© INSERM/ BRUNO VILLOUTREIX

à ces criblages expérimentaux (9) longs et coûteux : l'approche *in silico* (9).

Comme son nom l'indique - le silicium est le matériau utilisé dans les processeurs -, elle fait appel à l'informatique et à la puissance phénoménale des nouveaux ordinateurs. En d'autres termes, plus besoin de passer systématiquement en revue des millions de molécules à la pailleuse des laboratoires. C'est grâce à des logiciels que les chercheurs évaluent virtuellement l'action de ces composés chimiques sur une cible ou un mécanisme impliqué dans une maladie. Même si ces petites molécules n'ont encore jamais été synthétisées... Au final : une liste de quelques centaines de petites molécules candidates, potentiellement thérapeutiques, à tester ensuite expérimentalement.

Objectif short list

À la base de cette prouesse, de nombreuses avancées informatiques, comme celles qui ont eu lieu ces cinquante dernières années sur la compréhension de la structure 3D des molécules, sur leurs modes d'interactions et les forces impliquées...

« Grâce à des travaux comme ceux récompensés par le prix Nobel de chimie 2013 (voir encadré) et aux résultats des grands projets " omiques " (9) accumulés dans diverses bases de données, explique Bruno Villoutreix (☛), directeur de l'unité Inserm Recherche de molécules à visée thérapeutique par approches *in silico*, à Paris, nous sommes désormais capables de prédire certaines interactions entre un composé chimique de type médicament et une cible thérapeutique, via des équations et des algorithmes relativement complexes que nous essayons d'optimiser régulièrement. » Prenons l'exemple de la coagulation sanguine sur laquelle travaille Bruno Villoutreix, en collaboration avec l'Institut cardiovasculaire de l'université de

Maastricht, depuis les années 2000. Des médicaments anticoagulants efficaces existent (l'héparine, les antagonistes de la vitamine K ou les inhibiteurs de la thrombine et du facteur X de la coagulation), mais ils présentent des inconvénients. Plutôt que de mener des travaux sur les cibles thérapeutiques classiques, les scientifiques se sont concentrés sur des mécanismes originaux comme l'inhibition des interactions entre les facteurs de coagulation VIII ou V, et certaines membranes cellulaires. « Cette réaction est essentielle à la coagulation et peut être bloquée par des anticorps. Mais, jusque-là nous n'avions pas de sondes chimiques (9), potentiellement administrables par voie orale, qui fonctionnent sur sang complet et inhibent ce contact. Nous avons alors

Algorithmes

De l'algorithme au médicament

***In vivo*, *in vitro*, et désormais *in silico*... Cette méthode pour tester virtuellement des molécules s'appuie sur des algorithmes et la puissance des ordinateurs actuels. À la clé, le développement de nouveaux médicaments, en limitant les manipulations en laboratoire.**

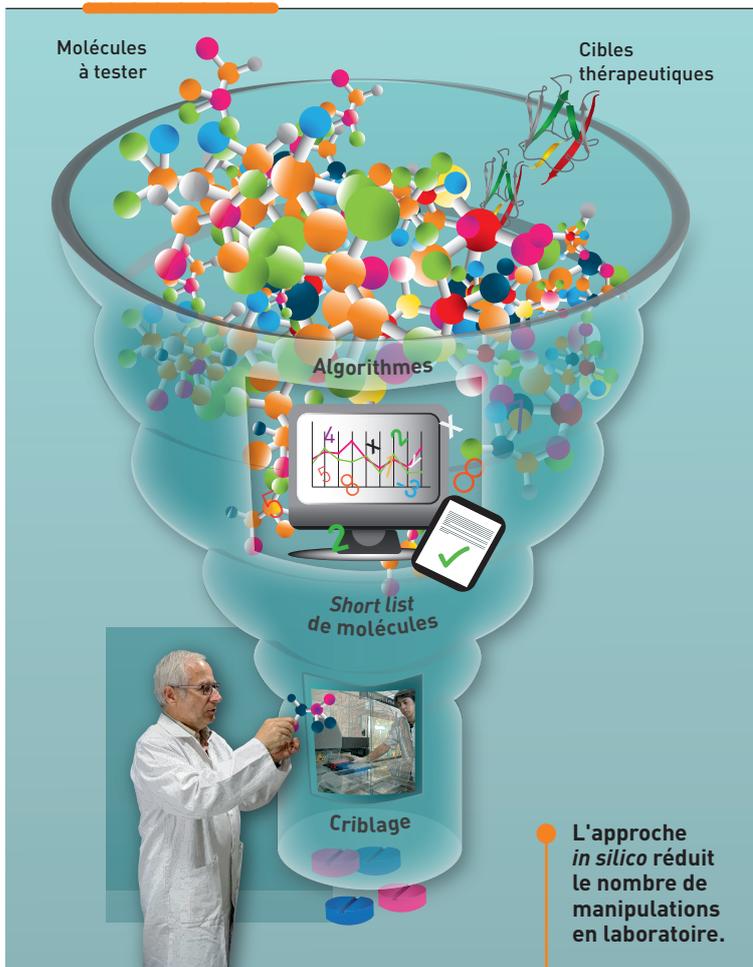
Protéine purifiée

Protéine isolée d'un ensemble plus complexe (tissus biologiques, culture cellulaire, etc.) par une série de processus (lyse, solubilisation, fractionnement, etc.)

Criblage expérimental

Identification dans des chimiothèques de composés actifs sur des cibles moléculaires ou des systèmes biologiques

Comment identifier une molécule chimique capable d'agir sur une cible thérapeutique ? En pratique, la tâche est titanesque ; il faudrait tester expérimentalement des milliards de molécules ! Mais à ce jour, seules 50 millions d'entre elles ont été synthétisées ou purifiées (9). Il est aussi financièrement et physiquement impossible d'essayer autant de composés sur des centaines de cibles thérapeutiques. Sans compter qu'on peut, en théorie, synthétiser environ 10^{24} à 10^{200} composés chimiques et qu'il existe déjà des chimiothèques contenant plus de 150 milliards de composés virtuels facilement synthétisables ! Une démarche originale est cependant en train de s'imposer dans le monde de la recherche biomédicale pour proposer une alternative



L'approche *in silico* réduit le nombre de manipulations en laboratoire.

© INFOGRAPHIE : FRÉDÉRIQUE KOUJOUKOFF/INSERM

Dans les pas d'un Nobel

Michael Levitt, de l'école de médecine de l'université de Stanford, Martin Karplus, des universités de Harvard et de Strasbourg et Arieh Warshel, de l'université de Californie, ont reçu conjointement le prix Nobel de chimie 2013 pour leur implication dans le développement de l'approche *in silico*. Dès 1967, Levitt et Warshel avaient notamment conçu un programme informatique se fondant sur les lois de la physique newtonienne pour décrire la structure au repos de grosses molécules, et ce grâce à leur séquence d'acides aminés. Warshel et Karplus avaient alors utilisé ce programme pour développer un nouvel algorithme incorporant les principes de la physique quantique, laquelle permet d'expliquer les forces atomiques en jeu dans une molécule lors d'une réaction chimique.

 www.nobelprize.org

de cette *short list* pourraient servir au développement de nouveaux agents thérapeutiques, complémentaires des molécules existantes.

Des connaissances en un temps record

Des travaux qui confirment tout l'intérêt de l'approche *in silico*. « Elle peut aider à prendre des décisions, à explorer un nombre important d'hypo-

thèses et, dans de nombreux cas, à traiter de manière pertinente un problème en quelques semaines de calculs, contre plusieurs mois, voire années, avec des approches traditionnelles, s'enthousiasme-t-il. Des progrès sont encore à faire, mais l'évolution est considérable comparée aux calculs que nous pouvions faire en 1985 ! »

Aujourd'hui, les logiciels « gratuits » et les bases de données qui assistent l'innovation thérapeutique pullulent sur Internet, mais sont difficiles à identifier. L'équipe de Bruno Villoutreix a entrepris de répertorier ceux disponibles dans les domaines de la bioinformatique structurale et de la chémoinformatique (voir encadré). « Nous espérons que cet inventaire non exhaustif sera utile à la communauté scientifique et, dans certains cas, aux malades », ajoute-t-il. On le voit, l'approche *in silico* permet à la recherche fondamentale de faire des bonds en avant, d'offrir, en un temps record et à moindre coût, des gains de connaissance sur de nouveaux mécanismes. Mais pas seulement : « Grâce à certains développements actuels, nous espérons aussi pouvoir contribuer, demain, à la réduction de l'expérimentation animale », souligne le chercheur. Enfin, en couplant des approches *in silico* et *in vitro*, les premières étapes de la découverte de médicaments vont pouvoir se faire d'une manière plus rationnelle, notamment pour des maladies qui n'ont pas de traitement pertinent ou qui sont peu explorées par l'industrie. ■

Alice Bomboy

 www.mti.univ-paris-diderot.fr
www.vls3d.com

mené des expérimentations virtuelles, où les logiciens ont « joué » avec des centaines de milliers de composés et testé la façon dont ils pourraient interagir avec ces protéines de coagulation. Une petite liste de molécules a ainsi été identifiée *in silico*, testée ensuite *in vitro* par notre collaborateur de Maastricht », rappelle le chercheur. Résultat : certaines molécules anticoagulantes issues

Pas une, mais des méthodes *in silico*

- La **bioinformatique classique** permet l'analyse des séquences d'ADN pour y déceler des modifications potentiellement responsables d'une maladie.
- La **bioinformatique des réseaux** étudie les interactions entre gènes, petites molécules, protéines ou cellules.
- La **bioinformatique structurale** se penche sur l'analyse et la prédiction des structures 3D des macromolécules.
- La **chémoinformatique** traite de l'information chimique et est indispensable pour inventer des candidats médicaments innovants.

Criblage *in silico*

Identification dans des chimiothèques électroniques (molécules existantes ou virtuelles) des petites molécules susceptibles de se lier à une cible thérapeutique et qui devront être ensuite testées expérimentalement.

-omique

Ce suffixe correspond aux technologies qui permettent d'étudier un grand nombre de données, tel que le séquençage du génome à grande échelle ou « génomique ».

Sondes chimiques

Molécules chimiques qui permettent d'examiner le rôle de biomolécules de l'organisme, notamment en bloquant leur fonction, comme certains inhibiteurs d'enzymes.

► Bruno Villoutreix : unité 973 Inserm - Université Paris Diderot-Paris 7

■ G. A. Nicolae *et al. Blood*, 2013 (sous presse) doi :10.1182

■ B. O. Villoutreix *et al. Drug Discov Today*, 2013 : 18 : 1081-9

PRIX DE LA FONDATION BETTENCOURT SCHUELLER

Coups d'élan pour deux chercheurs Inserm

Le 26 février, Benoît Salomon et Céline Galés recevront le prix « Coups d'élan pour la recherche française » de la Fondation Bettencourt Schueller. D'un montant de 250 000 euros pour chaque lauréat, il récompense des laboratoires de recherche biomédicale, remarquables pour leur excellence et le caractère prometteur de leurs travaux, afin d'optimiser leurs infrastructures et de les faire bénéficier d'une aide ponctuelle à leur fonctionnement. Retour sur le parcours des deux chercheurs primés.

BENOÎT SALOMON

L'immunité dans le sang

Benoît Salomon (♣) se souvient de ces conversations qu'il partageait avec son père. « *Nous parlions souvent biologie ensemble lorsque j'étais adolescent. Je crois que c'est lui qui m'a transmis le virus* », confie-t-il. Un « virus » qui ne s'exprimera que tardivement chez le jeune homme. Il se destine d'abord à être ingénieur agronome et s'inscrit en classe préparatoire pour ensuite être admis à l'École nationale vétérinaire de Toulouse. C'est seulement à la fin de ses études qu'il change de voie. Davantage attiré par la recherche biomédicale que par une carrière vétérinaire, il reprend alors un DEA en virologie à l'université Pierre-et-Marie-Curie (UMPC). « *Avant de partir en DEA, j'hésitais encore entre virologie et immunologie. J'étais fasciné par cette dernière et, en même temps, je craignais un peu sa complexité.* » C'est pourtant là qu'il poursuivra sa thèse. Le jeune scientifique part ensuite en post-doctorat à l'université de Chicago, dans le laboratoire de Jeffrey Bluestone, et commence à travailler sur l'auto-immunité et notamment sur le diabète de type 1. Mais c'est sa rencontre avec Ethan Shevach, un des précurseurs de la recherche sur les lymphocytes T régulateurs, ou

Treg (♀), qui marquera définitivement sa carrière. « *C'était la première fois que j'entendais parler de ces cellules*, se souvient-il. *À l'époque, elles étaient encore complètement ignorées par la communauté scientifique.* » En 1998, il met alors en évidence le rôle des lymphocytes Treg dans le développement des maladies auto-immunes grâce à ses travaux sur le diabète. Depuis, il n'a plus quitté l'univers des Treg. À son retour en France en 2000, il intègre l'Inserm, retrouve son laboratoire de thèse pour poursuivre ses travaux sur ces cellules. En l'espace de dix ans, la petite équipe s'est révélée prolifique en mettant notamment en évidence les effets thérapeutiques de l'interleukine 2 (♀) dans le diabète de type 1, ou encore le rôle des lymphocytes Treg dans la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (♀) et de l'uvéite (♀).

En 2007, Benoît Salomon devient directeur de recherche. Et c'est aujourd'hui, à 49 ans, qu'il obtient le prix Coups d'élan pour la recherche française de la Fondation Bettencourt Schueller. « *Ces 250 000 euros vont surtout nous permettre de déménager* », annonce le chercheur. Le but ?



« *J'étais fasciné par l'immunologie, même si je craignais un peu sa complexité.* »

Rejoindre le nouveau Centre d'immunologie et des maladies infectieuses (CIMI) au sein de l'UPMC. « *L'objectif est d'y regrouper 14 équipes de recherche sur le site Pitié-Salpêtrière, soit près de 200 personnes, sous la triple tutelle de l'UPMC, du CNRS et de l'Inserm. Ainsi réunis, nous aurons une plus grande visibilité pour attirer de nouveaux étudiants, de jeunes équipes et cultiver les collaborations internationales de haut niveau* », s'enthousiasme Benoît Salomon. En attendant l'inauguration officielle, ces équipes ont fêté, mi-décembre 2013, la « naissance » du CIMI, fondé sur l'institut fédératif de recherche Immunité-cancer-infection (IFR 113), qui ainsi, prend fin.

♣ Benoît Salomon : unité 1135 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie, CIMI, équipe Treg Biologie et thérapie

CÉLINE GALÉS

Une athlète au cœur de nos cellules

Son accent toulousain, elle ne l'a jamais perdu, ni cet enthousiasme qu'elle a dans la voix lorsqu'elle parle de ses recherches. Céline Galés (☛) se souvient encore de sa rencontre avec Olivier Hyrien, lors de son stage de BTS à l'École nationale de chimie physique biologie de Paris. Elle avait tout juste 20 ans. Il était chercheur en génétique à l'Institut Jacques-Monod et lui a donné envie de faire de la recherche. Après deux ans de formation, elle n'avait alors plus qu'un objectif, parvenir au plus vite au DEA pour enfin commencer une thèse. À ce moment-là, cette férue d'athlétisme n'avait pourtant pas la moindre idée de ce qu'elle voulait faire. « Dans la recherche, tout est passionnant mais certaines rencontres peuvent conditionner toute une carrière. Moi, mon stage en diplôme d'études supérieures universitaires, juste avant mon DEA, m'a éloignée de la virologie. Pourtant j'adorais cela ! » Son dossier la mènera finalement en pharmacologie à Toulouse. « J'aimais la diversité des domaines étudiés. Pour moi, c'était un bon moyen de toucher un peu à tout. »

À 40 ans aujourd'hui, Céline Galés reconnaît qu'elle a eu beaucoup de chance dans son parcours professionnel et, notamment, en réalisant sa thèse à l'unité 531 Biologie et pathologie digestive à Toulouse, sous la direction de Sandrine Silvente-Poirot. « C'est elle qui m'a permis de prendre confiance en moi et de m'affirmer dans mon travail, explique la chercheuse. Elle a été mon déclic pour la suite. » Après cinq ans de post-doctorat à Montréal, Céline Galés revient en France en 2006, soutenue par son ancien maître de stage de DEA, Hervé Paris, alors directeur de l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC) à Toulouse. Trois ans plus tard, il décède brutalement. « J'ai failli repartir à l'étranger. C'était quelqu'un qui comptait beaucoup pour moi, confie-t-elle. Et je ne me sentais pas les épaules pour mener de front la gestion du laboratoire et mes recherches. » Avec l'aide de son équipe et, notamment, de Jean-Michel Senard, qui reprendra la direction du laboratoire, elle parvient finalement à lancer, fin 2007, ses propres travaux. « En thèse, j'ai travaillé sur les structures-fonctions



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

« Certaines rencontres peuvent orienter toute une carrière, »

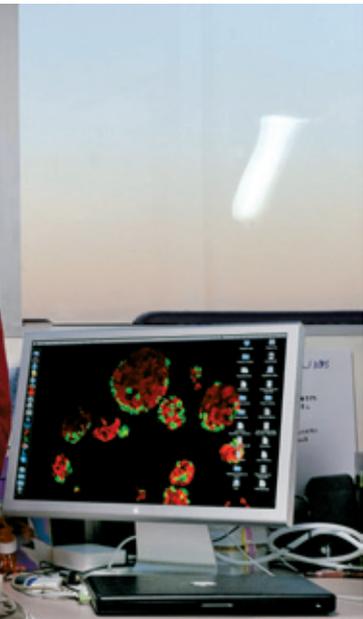
des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) (☛). En post-doc, avec la technologie du BRET (☛), j'ai essayé d'étudier plus précie-

sément l'activité de ces protéines au sein des cellules vivantes. Et, à mon retour en France, j'ai continué sur cette famille de récepteurs, essentielles au bon fonctionnement cellulaire. »

Rapidement, Céline Galés redéfinit les thématiques de recherche de son équipe, afin de coïncider avec celles de l'I2MC et, ainsi, répondre aux exigences de la nouvelle politique de l'Inserm. Elle se penche alors sur l'architecture des membranes des cellules musculaires cardiaques, les cardiomyocytes - quelle juge peu étudiés du point de vue de la biologie cellulaire - et sur une protéine particulière, l'éphrine b1, impliquée dans la morphologie de ces cellules. C'est d'ailleurs ce projet que son laboratoire a présenté à la Fondation Bettencourt Schueller, qui englobe l'étude de cardiomyocytes mais aussi leur impact sur la réponse pharmacologique des RCPG. Pour la chercheuse, ce prix vient saluer cette prise de risque. « La Fondation a eu confiance en moi alors que je n'avais jamais fait de cardiologie. » Une récompense qui servira surtout à financer la rénovation des laboratoires vétustes. « Nous n'avons même pas de bureaux, nous travaillons dans des "aquariums" au milieu des laboratoires, regrette la chercheuse. Et il nous faut encore des pièces dédiées, notamment pour la purification des cardiomyocytes, les études en cardiologie et le stockage des lecteurs de BRET. » Une réfection et une mise aux normes, devenues indispensables, pour ces locaux construits au début des années 1970. ■

Rubrique réalisée par Karl Pouillot

☛ Céline Galés : unité 104B Inserm - Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, équipe Déterminants moléculaires et cliniques de l'activité sympathique et de l'architecture cardiaque



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

☛ Lymphocytes T régulateurs

Essentiels à la tolérance des antigènes du soi, ou non dangereux, ils inhibent l'action d'autres lymphocytes et permettent la régulation du système immunitaire.

☛ Interleukine 2

Hormone qui se lie aux lymphocytes pour stimuler leur action.

☛ Maladie du greffon contre l'hôte

Complication grave qui survient suite à une greffe de moelle osseuse, lorsque les cellules immunitaires du donneur se mettent à attaquer l'organisme du receveur.

☛ Uvéite

Inflammation de l'uvée, la partie intermédiaire pigmentaire de l'œil qui comprend la choroïde, le corps ciliaire et l'iris.



SUISSE

Vers un traitement du glioblastome ?

L'équipe de Burkhard Becher, de l'université de Zurich, a mis au point, chez la souris,



Gliome, avant (à gauche) et après (à droite) thérapie

une nouvelle stratégie thérapeutique contre le glioblastome, une tumeur cérébrale jusqu'ici incurable. Les chercheurs ont agi directement sur le système immunitaire des animaux malades. Ils ont injecté, dans la tumeur, de l'interleukine 12 qui stimule les cellules immunitaires environnantes. Parallèlement, ils ont administré aux souris un anticorps bloquant l'activité des lymphocytes T régulateurs (T_{reg}) pour favoriser celle des lymphocytes tueurs. Résultat : les tumeurs ont disparu ou fortement régressé chez 80 % des souris traitées.

« Nous avons rarement vu des résultats aussi prometteurs dans une phase pré-clinique de traitement du glioblastome », s'enthousiasme Michael Weller, co-auteur de l'étude. Prochaine étape : adapter ce traitement à l'homme.

J. vom Berg et al. Journal of Experimental Medicine, 25 novembre 2013 (en ligne) doi: 10.1084/jem.20130678

Lymphocytes T régulateurs

Lymphocytes immunosuppresseurs, qui maintiennent l'équilibre immunitaire, en régulant la prolifération des lymphocytes tueurs.

© BURKHARD BECHER



ROYAUME-UNI

Un acide aminé qui change tout

Tous les deux ou trois ans, le virus de la grippe saisonnière A/H3N2 évolue, trompant la vigilance des anticorps issus de vaccinations ou d'infections antérieures. En cause, des mutations des acides aminés de son enveloppe virale. L'équipe de Derek Smith, de l'université de Cambridge, a montré que le passage d'une souche à une autre se fait par la substitution d'un unique acide aminé. Une découverte qui permettra de mieux anticiper les mutations du virus pour mettre au point de nouveaux types de vaccins.

B. F. Koel et al. Science, 22 novembre 2013 ; 342 : 976-9



Derek Smith quantifie et cartographie les mutations virales de A/H3N2.

© KING-HOLMES/SPL/PHANIE



JAPON

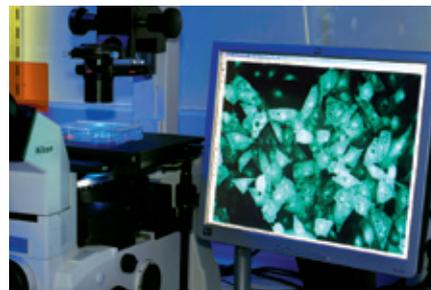
Un antidiabétique par voie orale ?

L'équipe de Toshimasa Yamauchi, de l'université de Tokyo, a identifié une molécule permettant de combattre le diabète de type 2 associé à l'obésité. Chez les patients obèses, la concentration plasmatique en adiponectine, une molécule sécrétée par les adipocytes (T_{ad}), qui régule le métabolisme du glucose et des lipides, est trop faible, ce qui rend les récepteurs cellulaires insensibles à l'insuline produite par le pancréas. Résultat : l'insulinorésistance s'installe. En examinant la banque de molécules de l'université de Tokyo, les chercheurs ont identifié

Adipocytes

Cellules grasses de l'organisme

l'une d'elles, AdipoRon, dotée de la même action antidiabétique



Adipocytes vus en microscopie en fluorescence

que l'adiponectine. Les premières études menées *in vivo* chez la souris ont montré ses effets bénéfiques. Administrée à des rongeurs obèses diabétiques, elle a réduit leur résistance à l'insuline et amélioré leur espérance de vie. Les chercheurs espèrent pouvoir généraliser ce résultat à l'homme pour mettre au point un traitement du diabète par voie orale.

M. Okada-Iwabu et al. Nature, 28 novembre 2013 ; 503 : 493-9

© INSERM/LATRON PATRICE



ÉTATS-UNIS

Autisme, les circuits neuronaux en cause

Des centaines de gènes ont été mis en cause dans les troubles du spectre autistique. Mais on ignorait jusqu'ici quand et comment ces mutations provoquaient l'apparition de la maladie. L'équipe du professeur Matthew State, de l'université de Californie, à San Francisco, a étudié l'expression de 9 gènes mutés associés aux troubles autistiques. Les chercheurs ont découvert que, chez le fœtus, ces gènes sont coexprimés dans les neurones excitateurs du cortex préfrontal, entre 2 et 5 mois après la conception. Leurs collègues de la même université, à Los Angeles, ont montré que ces gènes mutés provoquent un mauvais câblage cérébral : chez les autistes, les circuits reliant les couches corticales du cerveau et les hémisphères entre eux ne se mettent pas en place correctement lors du développement. C'est donc pendant la grossesse et les tout premiers stades de l'enfance que la maladie se met en place. Cette découverte souligne la nécessité de prendre en charge les jeunes autistes au plus tôt, à l'âge où leur cerveau est encore en pleine structuration.

A. J. Willsey Parikshak et al. Cell, 11 novembre 2013 ; 155 : 997-1008
N. N. Parikshak et al. Cell, 21 novembre 2013 ; 155 : 1008-21

Page réalisée par Hélène Perrin



ÉTATS-UNIS



L'oculométrie permet de diagnostiquer, chez un nourrisson, un trouble du spectre autistique.

est déterminant. Grâce à l'oculométrie, qui permet d'enregistrer les mouvements des yeux - ou *eye-tracking* -, Warren Jones et Ami Klin, du *Marcus Autism Center* à Atlanta, ont découvert un nouveau marqueur de diagnostic de ces TSA, fiable dès l'âge de 2 mois : la perte de contact oculaire, c'est-à-dire la déficience d'attention portée au regard d'autrui. En scrutant les yeux d'enfants âgés de 2 à 24 mois, les chercheurs se sont aperçus que, chez ceux diagnostiqués autistes plus tard, l'attention diminue progressivement à partir de 2 mois. Chez ces tout-petits, la durée de contact oculaire à 24 mois est ainsi divisée par deux. En pratique, l'utilisation de ce marqueur permettrait de révéler précocement les TSA et donc de traiter plus tôt ces enfants, afin d'améliorer, notamment, leurs capacités relationnelles.

W. Jones et al. *Nature*, 6 novembre 2013 (en ligne) doi: 10.1038/nature12715

Autisme Dépister dès le plus jeune âge ?

Les troubles du spectre autistique (TSA) touchent 1 % de la population, selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM- 5)* de l'Association américaine de psychiatrie. Et le diagnostic est souvent difficile à porter chez l'enfant en bas âge. Or, un traitement précoce

lors d'examen clinique. En réalité, dans cette étude, les résultats sont particulièrement nets à partir de 6 mois. Toutefois, cette recherche a le mérite de renforcer les signes d'alerte d'éventuels troubles du spectre autistique chez le très jeune enfant. Et son originalité repose sur le suivi au cours du temps d'enfants dès l'âge de 2 mois et jusqu'à 24 mois, ce qui est rare pour les études sur l'autisme.

S&S : Pour l'avenir, que peut-on espérer en termes de diagnostic ?

F. B.-B. : Les neurosciences ont fait beaucoup de progrès durant les dix dernières années. Si elles progressent aussi rapidement dans les dix suivantes, on peut être optimiste quant à l'apparition de nouveaux outils, complémentaires des signes cliniques. Dans notre unité Inserm à Tours, nous travaillons à

“Aujourd'hui, le diagnostic est purement clinique,”

LE POINT AVEC

Frédérique Bonnet-Brilhault

Professeur des universités et praticien hospitalier au CHRU de Tours, pédopsychiatre en charge de l'équipe Autisme de l'unité 930 Inserm/ Université François-Rabelais de Tours, Imagerie et cerveau

Science&Santé : Quelles sont les méthodes de diagnostic actuelles pour identifier l'autisme ?

Frédérique Bonnet-Brilhault : Le diagnostic est purement clinique aujourd'hui. Il est lié à l'observation et réalisé à partir d'évaluations pluridisciplinaires du comportement et du développement de l'enfant. Il est posé quand les signes et symptômes décrits dans les classifications sont réunis. Parmi eux, on note les troubles de la communication verbale et non verbale, comme les gestes, les émotions, ou encore le contact oculaire dont il est question dans cette étude.

S&S : Que pensez-vous de ce marqueur révélé par Jones et Klin ?

F. B.-B. : La perte de contact oculaire est en réalité un signe bien connu, classique dirons-nous, que l'on décèle généralement chez les enfants atteints de troubles du spectre autistique à partir d'un an, parfois avant. Les travaux de Jones et Klin montrent que l'on peut mesurer précocement cette perte de contact oculaire.

S&S : Selon les auteurs, ce signe peut, en effet, être décelé dès l'âge de 2 mois, ce qui semble être une immense avancée.

F. B.-B. : Il faut nuancer ces résultats. Il existe une certaine variabilité en fonction des enfants, comme nous le constatons



© FRANÇOIS GUÉNÉ/INSERM

des explorations neurophysiologiques, de l'électrophysiologie à l'*eye-tracking* comme dans cette étude. Mais nous sommes encore dans le champ de la recherche, et non de la pratique clinique. ■ Propos recueillis par Pascal Nguyen

POUR EN SAVOIR PLUS

- *Troubles mentaux - Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent.* Inserm, coll. Expertise collective, 2002 (www.inserm.fr)
- Voir S&S n° 3, Découvertes « Autisme », p. 6, et n° 7, À la Une « Autisme - Parole à la recherche », p. 4-7

 www.u930.tours.inserm.fr

ET LES GAGNANTS SONT... FRANÇAIS !

Et les gagnants sont... français !

© I GEM FOUNDATION ET JUSTIN KNIGHT



Une équipe, 4 projets et un premier prix

Voie métabolique

Chaîne de réactions biochimiques dans l'organisme, orchestrée par un ensemble d'enzymes

Macrophage

Cellule du système immunitaire chargée d'absorber et de digérer les corps étrangers

Stress oxydant (ou oxydatif)

Déséquilibre entre la production par l'organisme d'agents oxydants nocifs (radicaux libres, notamment) et celle d'agents antioxydants comme les vitamines E et C, qui entraîne des altérations cellulaires, une inflammation et la survenue de mutations de l'ADN.

Acides aminés

Éléments de base constituant les protéines

François Taddei, Edwin Wintermute, Ariel Lindler : unité 1001 Inserm - Université Paris-Descartes, Génétique moléculaire, évolutive et médicale, équipe Biologie systémique évolutive

Cocorico ! Le 4 novembre dernier, des Français remportaient le championnat du monde de biologie synthétique organisé, comme chaque année, par la Fondation iGEM et patronnée par le *Massachusetts Institute of Technology* (MIT). Le jury a été convaincu par leur nouvelle approche pour dénicher des molécules efficaces contre la tuberculose. Récit d'une aventure semée d'embûches.

À u troisième étage de la faculté de médecine de l'université Paris-Descartes, un couloir *a priori* semblable à tous les autres, si ce n'est le parfum de victoire qui y flotte... C'est en effet ici, dans le Centre de recherche interdisciplinaire (CRI), qui regroupe une école doctorale dirigée par François Taddei (☞), une licence et un master recherche « Approches interdisciplinaires du vivant », que l'on trouve les vainqueurs du concours 2013 de l'*International Genetically Engineered Machine* (iGEM) *Foundation*. Tous les ans, des équipes d'étudiants du monde entier reçoivent un kit de composants biologiques - les BioBricks -, à partir desquels ils élaborent, pendant quatre mois, des projets de recherche dont les plus aboutis sont présentés au concours annuel de la fondation iGEM. En 2013, six équipes ont été sélectionnées parmi les 215 participantes pour présenter leurs résultats devant un jury international à Boston. L'équipe du CRI, financée par la Fondation Bettencourt Schueller, est venue avec quatre projets gravitant autour de la lutte contre la tuberculose. L'un d'eux consiste en la mise au point d'une nouvelle méthode de sélection de molécules efficaces. C'est en partie celui-ci qui a permis de remporter le premier prix.

D'E. coli à la crise budgétaire américaine

À l'origine de ces travaux, il y a l'Américain Edwin Wintermute (☞), post-doctorant au sein de l'équipe de François Taddei et Ariel Lindner (☞). « *Les traitements classiques de la tuberculose ciblent les voies métaboliques (☞) impliquées dans la réplication du bacille de Koch, responsable de la maladie, explique-t-il. Mais, ils sont pour la plupart inefficaces pendant les années de latence que cette mycobactérie passe chez le patient sans se multiplier.* » La solution ? Cibler une autre voie métabolique, et plus précisément celle du soufre. « *La voie métabolique*

du soufre est particulièrement importante car dans les macrophages (☞), Mycobacterium tuberculosis est soumise à un fort stress oxydatif (☞) qui affecte tout particulièrement les acides aminés (☞) contenant du soufre, comme la cystéine, qui doivent donc être remplacés sans arrêt », explique Aude Berneim, élève ingénieure AgroParistech qui réalise sa deuxième année de master au CRI. Pour bénéficier d'un bon modèle expérimental, les jeunes chercheurs ont implanté par manipulation génétique cette voie de signalisation dans une bactérie Escherichia coli, qui se multiplie beaucoup plus vite que Mycobacterium tuberculosis et permet donc de tester rapidement un plus grand nombre de molécules. De plus, ce système offre la possibilité de connaître d'emblée le mécanisme d'action des molécules testées. Lors de tests préliminaires, avec des produits courants de laboratoire, deux candidats sont apparus comme les plus

Il leur a fallu cibler une autre voie métabolique que celle visée par les traitements classiques.



© I GEM PARIS BETTENCOURT - CENTRE DE RECHERCHES INTERDISCIPLINAIRES

© I GEM PARIS BETTENCOURT - CENTRE DE RECHERCHES INTERDISCIPLINAIRES





Des lauréats aux compétences variées dans leur laboratoire parisien.

les trois autres projets présentés au concours iGEM pour lutter contre la tuberculose. Le premier propose de cibler les séquences CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), chez les patients afin de déterminer s'ils sont infectés par une souche résistante ou non. En effet, ces dernières, qui consistent en une association de répétitions de plusieurs dizaines de paires de bases (↻) et de protéines, permettent de reconnaître spécifiquement une séquence d'ADN donnée et de couper à cet endroit. Cette coupure enclenche une chaîne de

prometteurs, les vitamines B2 et B6, et seule la seconde tenait ses promesses, mais à des doses théoriquement toxiques pour le patient. « Il fallait maintenant trouver des molécules présentant la même structure mais non létales », précise Edwin Wintermute. Les étudiants ont alors voulu soumettre l'*Escherichia coli* mutante à de nombreuses molécules via deux bibliothèques de composants des instituts américains de la santé (NIH), qui gèrent la recherche médicale aux États-Unis. Mais la crise budgétaire outre-Atlantique s'en mêle, mettant les services des NIH à l'arrêt, et l'équipe du CRI au chômage technique.

Des projets et des idées

Le budget de l'état fédéral n'est finalement voté qu'une semaine avant la présentation du projet au MIT. « Il a fallu passer en revue les molécules jour et nuit jusqu'au début de la compétition, se souvient Matthew Deyell, étudiant en première année de master au CRI. « Entre le premier et le second passage devant le jury, nous avons dû modifier notre présentation car nous continuions à analyser les données. » La persévérance finit par payer : 10 candidats-médicaments potentiels ont émergé des 1 713 molécules testées et, à la clé, un titre de champion du monde de biologie de synthèse ! Et ce n'est pas fini, puisque « ce criblage (↻) va être poursuivi par les chercheurs de l'équipe dirigée par François Taddei et moi-même, s'enthousiasme Ariel Lindner, qui supervise le groupe de jeunes. L'équipe iGEM joue aussi un rôle d'incubateur d'idées pour nous. » Biologistes, pharmaciens, spécialistes de la santé publique, et même une designer, arpentent les couloirs du CRI. De ce bouillon de culture scientifique sont nés

réactions qui aboutit à la production d'un colorant bleu, preuve de l'existence d'une résistance. Le deuxième projet repose sur la production de « bactéries tueuses », modifiées pour fabriquer de la trehalose dimycolate hydrolase (TDMH), une enzyme qui détruit la membrane des mycobactéries. « À l'aide d'un inhalateur, ces bactéries tueuses pourraient se retrouver directement dans les macrophages pulmonaires des patients. Il s'agirait d'un traitement éclair de deux ou trois semaines pour les patients immunocompétents », imagine Camelia Bencherif, pharmacienne hospitalière dans le service de gériatrie de l'hôpital Émile-Roux à Paris et autre membre de l'équipe iGEM du CRI. Plus inventive, la stratégie du dernier projet consiste à utiliser un phage (↻) pour introduire dans la mycobactérie un bout d'ARN chargé de se fixer sur les gènes de résistance aux antibiotiques et d'en empêcher l'expression.

Une reconnaissance assurée

Participer au concours iGEM est une formidable opportunité pour les étudiants du CRI, puisque les vainqueurs verront leurs résultats publiés dans la revue *ACS Synthetic Biology*, éditée par la Société américaine de chimie, alors que la plupart de leurs collègues devront attendre d'être au minimum en thèse avant d'espérer décrocher une première publication. Aude Berneim cite également l'exemple de Clovis Basier, un des étudiants en licence au CRI qui a participé au projet de conception des phages inactivateurs de résistances bactériennes : « À 18 ans, il est maintenant un des quelques spécialistes mondiaux de cette technique révolutionnaire », preuve vivante qu'ici, l'âge et l'origine importent peu, seul le travail compte. ■ **Damien Coulomb**

↻ Criblage

Technique qui consiste à tester en un minimum de temps des milliers de molécules pour identifier d'éventuels médicaments.

↻ Paires de bases

Appariements de deux nucléotides qui constituent un double brin d'ADN.

↻ Phage

Virus qui n'infecte que les bactéries.



Mise en évidence de microanévrismes liés à une inflammation des artères (artériographie)

Inflammation des artères Sous corticoïdes : plus dure sera la (re)chute

Les vascularites nécrosantes regroupent un ensemble de maladies caractérisées par une inflammation des artères. Des pathologies si proches sur un plan clinique qu'en 1996, Loïc Guillevin (☛) et son équipe proposent, au cours d'une étude, d'adapter le traitement en fonction de la sévérité de la pathologie et non plus de sa nature. Un score est ainsi attribué aux patients, qui permet de les classer en fonction du niveau de l'atteinte. Les personnes touchées sans facteur de gravité reçoivent alors un traitement léger, des corticoïdes seuls.

Pour les cas les plus sévères, des immunosuppresseurs leur sont administrés en plus. Mais d'après Maxime Samson (☛),

chargé du suivi de 118 de ces patients atteints de périartérite noueuse ou de polyangéite microscopique - deux pathologies de type vascularites nécrosantes - sans facteur de gravité, la stratégie n'est que partiellement efficace. En effet, après 100 mois de suivi, le taux de survie des malades, sous corticoïdes seuls, est de 90 %. Mais dans près d'un cas sur deux, ils rechutent et doivent suivre un traitement complémentaire. Ils sont également plus souvent victimes de séquelles, que des travaux en cours tentent de limiter. **K. P.**

☛ Loïc Guillevin, Maxime Samson : unité 1060 Inserm/Insa - Université Claude-Bernard Lyon 1, Laboratoire de recherche en cardiovasculaire, métabolisme, diabétiologie et nutrition (Carmen)

☛ L. Guillevin et al. *Medicine* (Baltimore), janvier 1996 ; 75 (1) : 17 - 28

☛ M. Samson et al. *Autoimmunity Reviews*, février 2014 ; 13 (2) : 197 - 205

© INSERM/GUILLEVIN, LOÏC

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Un médicament bénéfique sous condition

Avec 150 000 hospitalisations par an, l'insuffisance cardiaque est la première cause d'hospitalisation chez l'adulte en France. Pourtant, pour améliorer la survie

des patients, il existe des traitements, tels que l'éplérénone, un antagoniste des récepteurs à l'aldostérone, une hormone au rôle crucial dans la pression artérielle. Mais cette molécule, qui a montré qu'elle pouvait altérer la fonction rénale et/ou provoquer une hyperkaliémie (☛), est rarement prescrite aux patients. À tort, d'après Patrick Rossignol (☛), chercheur au centre d'investigation clinique Pierre-Drouin à Nancy. Les travaux qu'il vient de publier, à partir

des données de l'essai EMPHASIS-HF (☛), indiquent, en effet, que le rapport bénéfice-risque reste nettement favorable aux patients, à condition de respecter notamment les règles de prescription de ces médicaments et d'adapter les posologies en fonction du suivi des malades. **K. P.**

☛ Patrick Rossignol : Centre d'investigation clinique Pierre-Drouin 9501 Inserm-Nancy, unité 1116 Inserm - Université de Lorraine, Défaillance cardiovasculaire aiguë et chronique

☛ Rossignol et al. *Circ Heart Fail*, 2 décembre 2013 (en ligne) doi : 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000792

Hyperkaliémie

Augmentation du taux de potassium circulant dans le sang

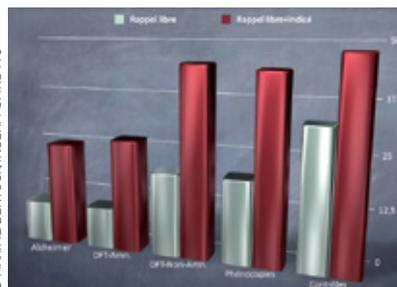
EMPHASIS-HF

Eplerone in mild patients hospitalization and survival study in heart failure

Démence fronto-temporale

L'amnésie n'est plus un critère

La démence fronto-temporale (DFT) est une forme de maladie neurodégénérative souvent comparée à la maladie d'Alzheimer. Et pour beaucoup de praticiens, l'amnésie est un critère



Performances au test RL/RI16 des groupes de patients

de distinction entre les deux pathologies. Or, une étude australienne a montré, en 2010, que certains patients DFT pouvaient présenter une forme d'amnésie proche de celle provoquée par Alzheimer. Sur la base de ces résultats, Maxime Bertoux (☛) et Leonardo Cruz de Souza (☛), à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, ont souhaité aller plus loin. Pour cela, ils ont d'abord écarté les cas d'Alzheimer et ceux présentant des symptômes DFT sans en être atteints (phénocopies), de leur groupe DFT, puis ils ont soumis les personnes restantes à un test de mémoire plus précis, le RL/RI16 (Rappel libre - Rappel indicé). Son principe ? Les patients apprennent une liste de 16 mots et doivent la restituer à l'aide ou non d'un indice. Deux profils amnésiques différents ont ainsi été mis en évidence au sein de cette population DFT : une amnésie type Alzheimer et une forme superficielle. Selon ces résultats, 50 % des patients DFT seraient amnésiques. Pour éviter de poser un diagnostic d'Alzheimer sur des patients DFT amnésiques - ce qui conduit à une prise en charge inadaptée - il est donc urgent de revoir les critères diagnostiques de la maladie. **K. P.**

☛ Maxime Bertoux, Leonardo Cruz de Souza : unité 975 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre de recherche en neurosciences de la Pitié-Salpêtrière

☛ E. Mioshi et al. *Neurology*, 9 février 2010 ; 74 : 1591-97

☛ M. Bertoux, L. Cruz de Souza et al. *Biol Psychiatry*, 30 septembre 2013 (en ligne) doi : 10.1016/j.biopsych.2013.08.017

Maladies coronariennes L'impact du tabagisme passif



© BURGER/PHANIE

En Europe, 156 400 décès par maladies coronariennes sont imputés au tabagisme passif. S'appuyant sur les 8 729 cas de malades coronariens de l'étude EUROASPIRE III (♀), l'enquête à laquelle a participé Christof Prugger (♂) fait deux constats sur les liens entre

ces maladies et le tabagisme passif. Primo, près du quart des 6 060 non-fumeurs recensés y était exposé au domicile, sur le lieu de travail ou ailleurs. Secundo, les 2 669 patients fumeurs avant leur admission à l'hôpital présentaient un taux de réussite à l'arrêt du tabac bien plus élevé lorsqu'ils névolutaient pas dans un environnement enfumé. Le tabagisme passif est donc bien un frein à l'arrêt du tabac. Deux résultats qui montrent l'importance de combattre l'exposition à ce type d'environnement, surtout pour les patients coronariens, à haut risque de mortalité cardiovasculaire. **P. N.**

♣ **Christof Prugger** : unité 970 Inserm - Université Paris-Descartes, PARCC, Épidémiologie cardiovasculaire et mort subite

▣ C. Prugger et al. *European Heart Journal*, décembre 2013 (en ligne) doi : 10.1093/eurheartj/ehf538

♀ EUROASPIRE III

Étude conduite en 2006-2007 sur 8 966 patients atteints de pathologies coronariennes issus de 76 centres répartis dans 22 régions européennes

Leucémie myéloïde chronique L'effet seuil de l'imatinib

Durant la dernière décennie, l'imatinib (♀) s'est imposé comme un traitement de référence de la leucémie myéloïde chronique. En 2007, une étude dirigée par Stéphane Picard, sur 68 patients, révèle que son efficacité serait liée à la concentration plasmatique d'imatinib. À 1 000 ng/ml, la réponse au traitement serait meilleure. Pour Stéphane Bouchet (♂) et l'équipe du laboratoire Inserm, qui ont étendu l'étude à 1 200 patients,

à 1 000 ng/ml, l'efficacité serait en effet multipliée par deux. Mais les auteurs ont également observé qu'à des concentrations élevées, l'imatinib entraînerait des interactions médicamenteuses non décrites jusque-là. Un résultat qui met en avant l'intérêt d'un dosage systématique de ces molécules, très soumises aux variabilités interindividuelles, en privilégiant la concentration et non plus la dose. **K. P.**

♣ **Stéphane Bouchet** : unité 657 Inserm - Université de Bordeaux, Pharmacologie-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations

▣ S. Picard et al. *Blood*, 15 avril 2007 ; 109 (8) : 3496-9

▣ S. Bouchet et al. *Fundam Clin Pharmacol*, décembre 2013 ; 27 (6) : 690-7

♀ Imatinib

Inhibiteur de tyrosine kinase utilisé en traitement de certains cancers

Cancer du sein

Mieux repérer les femmes prédisposées

La mutation génétique BRCA2, héréditaire, expose les femmes à un risque de 40-60 % de développer un cancer du sein, particulièrement de type luminal (♀). Cependant, leur histoire familiale ne permet pas toujours de soupçonner l'existence de cette mutation et donc de la confirmer par un

♀ Luminal

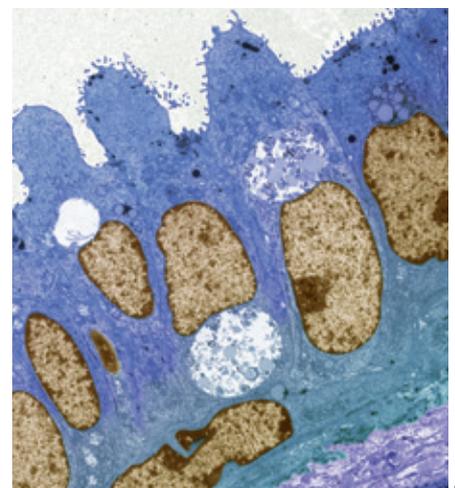
Caractérise les cancers développés à partir des cellules épithéliales des canaux ou des lobules, constitutifs du sein.

test génétique. C'est regrettable pour elles car sa présence justifie une surveillance spécifique en amont de la maladie et, dans un proche futur, d'un traitement approprié en aval. Nicolas Pécuchet (♂) et Tatiana Popova (♀), dans l'équipe de Marc-Henri Stern (♂), ont recherché les anomalies génétiques qui seraient corrélées à la présence de cette mutation et dont l'identification pourrait être plus simple et plus rapide que les 6-9 mois habituellement requis pour un test BRCA2.

Ils en ont identifié deux : des pertes de matériel génétique des régions q13 du chromosome 13 (où est localisé BRCA2) et q32 du chromosome 14. Cette recherche pourrait constituer un pré-test simple pour évaluer la pertinence de cet examen chez les femmes sans histoire familiale et qui ont un cancer du sein de type luminal. **C. G.**

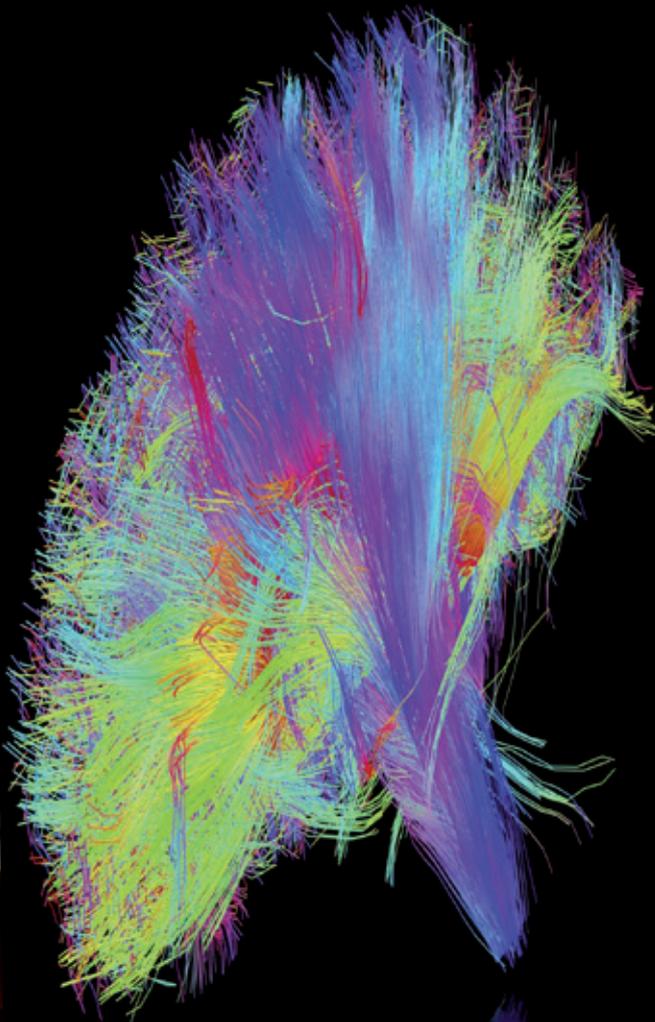
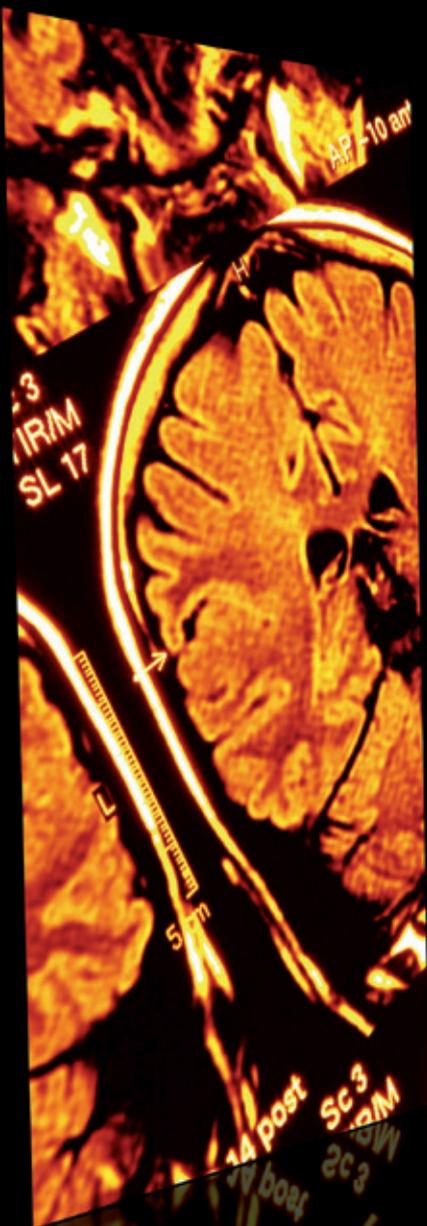
♣ **Nicolas Pécuchet, Tatiana Popova, Marc-Henri Stern** : unité 830 Inserm/Institut Curie - Université Paris-Descartes, Unité de génétique et biologie des cancers

▣ N. Pécuchet et T. Popova et al. *International Journal of Cancer*, 15 décembre 2013 ; 133 (12) : 2834-42



© GSCHMEISSNER/SPL/PHANIE

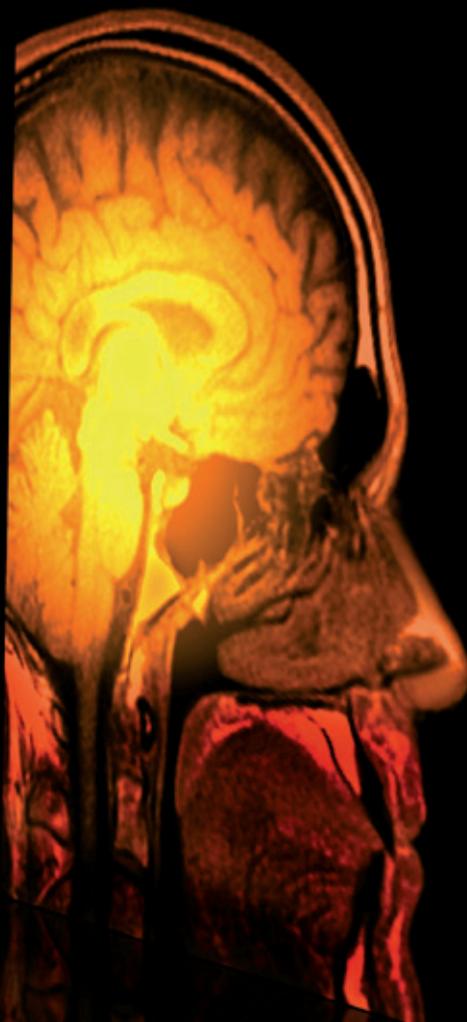
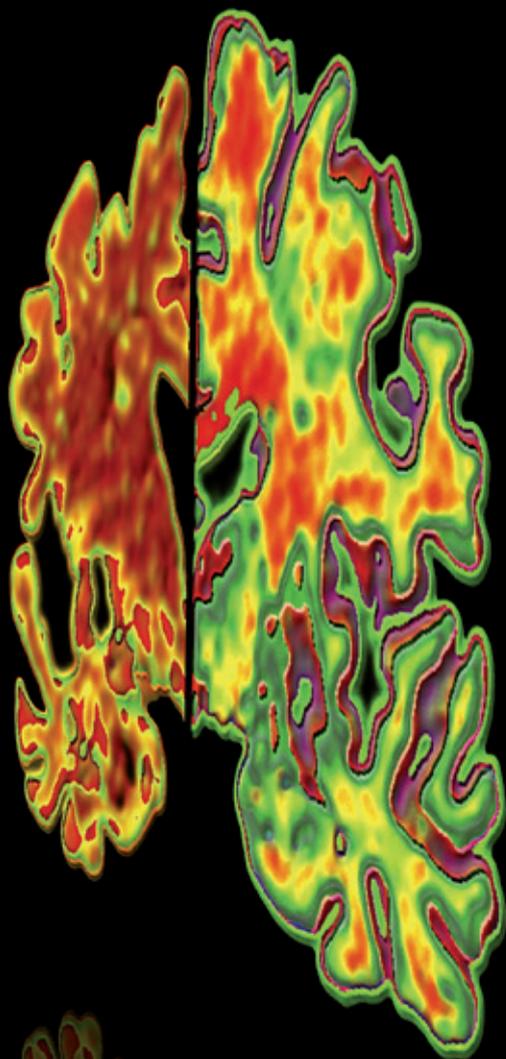
Les cellules cancéreuses se développent ici dans les canaux de lactation du sein (en blanc).



IMAGERIE MÉDICALE

Une (r)évolution continue

Les nouvelles techniques d'imagerie anatomiques et fonctionnelles du cerveau ont révolutionné la façon d'aborder les neurosciences.



Rayons X, ultrasons, IRM... les techniques d'imagerie se combinent et ne se ressemblent pas. Ainsi, les images font plus que dévoiler une anatomie invisible autrement, elles permettent de suivre le fonctionnement d'un organe ou sont associées au déroulement d'actes interventionnels. Et dans les labos, chercheurs et cliniciens s'allient pour améliorer encore ces images incontournables dont dépend de plus en plus notre santé.

Radiographie des poumons à la recherche d'une infection, scintigraphie du poignet pour identifier la cause d'une douleur, mammographie pour vérifier l'absence de tumeur, échographie pour surveiller la grossesse... Les examens d'imagerie se sont imposés dans notre quotidien médical, au point que « *le corps pourrait ne plus être qu'une image pour le médecin* », suggère Pascal Laugier (☛), directeur du tout nouveau Laboratoire d'imagerie biomédicale (LIB), à Paris, qui réunit le laboratoire d'imagerie paramétrique et celui d'imagerie fonctionnelle. De fait, depuis les débuts de la radiographie et la première utilisation des rayons X à visée médicale en 1895, les examens d'imagerie n'ont eu de cesse de s'améliorer et de se diversifier. L'informatique, le traitement numérique des images ont ainsi permis, par exemple, le développement du scanner X en 1972 ou encore l'émergence de la médecine nucléaire qui a donné accès à l'imagerie fonctionnelle. Au même moment, les ultrasons et leur application à l'échographie ont métamorphosé l'obstétrique en fournissant, pour la première fois, des images du bébé à venir. Puis, au début

● **L'échographie 3D du fœtus permet de déceler des malformations qui nécessitent d'être opérées dès la naissance.**



© BENOIST/SPL/PHANIE

des années 1980, la révolution IRM - imagerie par résonance magnétique - a bouleversé l'observation des tissus mous (cerveau, muscles...). Et celle de l'imagerie nucléaire par émission de positons (TEP) a permis de rendre visible le métabolisme des tumeurs ou des tissus cérébraux, par exemple.

Aujourd'hui, grâce en partie aux spécialistes du traitement du signal, toutes les techniques de l'imagerie médicale ont fait de formidables progrès. Désormais, elles se combinent et se complètent, afin d'offrir des informations toujours plus fines et plus précises aux médecins. ▶▶

“ Des informations plus précises grâce à la combinaison de toutes les techniques „

VOIR À TRAVERS LE CORPS

PRINCIPE

Une source de rayons X (RX) émet un faisceau de photons (☉). En fonction de la nature et de la densité des tissus qu'ils rencontrent, les photons sont plus ou moins absorbés. Lorsqu'ils traversent le corps humain, ils noircissent le film photographique ou le détecteur placé derrière la table de **radiographie**. Le contraste de l'image obtenue est le reflet de la diversité d'absorption des tissus. Les poumons, une structure « aérée », apparaissent en noir tandis que les os, denses, sont visualisés en blanc. Mais il est aussi possible d'opacifier des structures creuses que l'on veut radiographier (appareil digestif, articulation, etc.) en injectant un produit de contraste, qui absorbent les photons, tel que l'iode ou le baryum. Comme la radiographie, le **scanner** (ou **tomographie**) utilise les rayons X. Le tube à RX et les détecteurs tournent autour du patient, couché sur la table d'examen. Les données du scanner sont traitées par de puissants ordinateurs qui reconstruisent en temps réel des images en coupes du corps. Celles-ci apparaissent sur un écran et sont analysées par le radiologue.

DOMAINE D'APPLICATIONS

Imagerie des tissus denses

☉ Photon

Particule élémentaire de lumière

☉ Synchrotron

Grand instrument électromagnétique destiné à l'accélération à haute énergie de particules élémentaires

AVEC... **LES RAYONS X, LES PIONNIERS**



Radiographie de la hanche



Patiente passant un scanner de l'abdomen

LES PLUS

Temps d'acquisition rapide, coût peu élevé

LES MOINS

Les rayons X sont des radiations ionisantes, dangereuses pour la santé si on s'y expose trop longtemps (brûlure, cancer...).

INNOVATION 1

La technologie EOS®, résultat d'un partenariat avec le laboratoire brestois de traitement de l'information médicale (☞), permet de réaliser des radiographies simultanées de face et de profil, des pieds à la tête, de patients debout et, ainsi, d'obtenir une image 3D du squelette (à droite). Un outil apprécié en chirurgie orthopédique car il permet de planifier les interventions de pose de prothèse. Surtout, on peut ainsi réduire la dose de rayons X délivrée, et donc reçue par le patient en se fondant sur l'utilisation de détecteurs ultrasensibles issus de la technologie récompensée par le prix Nobel de physique en 1992, attribué à Georges Charpak.

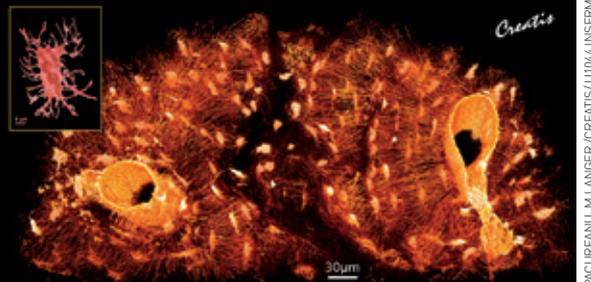
☛ Latim : unité 1101 Inserm/Telecom Bretagne - Université de Bretagne occidentale



© EOS IMAGING

tissu osseux. « Ces images apporteront de nouvelles connaissances sur la physiopathologie osseuse et ouvrent de nombreuses perspectives pour la modélisation biomécanique de l'os », explique-t-elle.

☛ Françoise Peyrin : unité 1044 Inserm/Université Lyon 1-Claude-Bernard/CNRS - Insa, Lyon
 ☛ A. Pacureanu et al. Med Phys., avril 2012 ; 39 (4) : 2229-38



Visualisation 3D de deux ostéons (unités structurales) d'os cortical humain en tomographie par rayons X obtenus par rayonnement synchrotron

INNOVATION 2

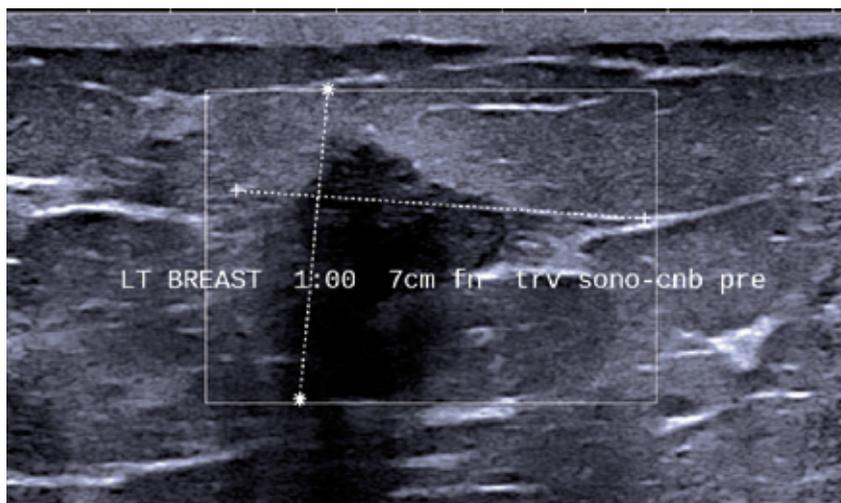
Alors que les scanners hospitaliers ont une résolution typique d'un demi-millimètre, Françoise Peyrin (☞), à la tête de l'équipe Imagerie tomographie et thérapie par radiations au Centre de recherche en acquisition et traitement de l'image pour la santé, développe des techniques de tomographie X à l'échelle nanométrique ! Le secret ? Faire appel au rayonnement issu du synchrotron (☞) de l'European Synchrotron Radiation Facility (ERSF) à Grenoble, qui permet d'obtenir des images de meilleure résolution avec moins de radiations qu'avec une source traditionnelle de rayons X. Ses travaux ont ainsi permis d'explorer le réseau de lacunes et de canaux du

© MAURO FERMARIELLO/SPL/PHANIE

© FRANÇOISE PEYRIN, A. PACUREANU, M. LANGER/CREATIS/ U1044 INSERM

►► **Aide au diagnostic**

C'est le cas des techniques d'imagerie appliquées à l'aide au diagnostic, l'une des premières utilisations, qui reste aujourd'hui encore la principale. Ainsi, à l'Institut Langevin à Paris, dans l'unité Physique des ondes pour la médecine et la biologie, Mickaël Tanter (☛) s'est attaqué au diagnostic du cancer du sein. Comment détecter au mieux une tumeur ? Bien sûr, la mammographie - ou radiographie des seins - demeure la première modalité envisagée pour le dépistage. Mais, comme l'échographie mammaire traditionnelle, elle ne rend pas compte de l'élasticité des tissus. Or, ce critère permet généralement d'apprécier le caractère bénin ou malin d'une masse mammaire. Le chercheur et ses collaborateurs ont donc mis au point un échographe révolutionnaire qui offre la possibilité de palper à distance ! Le principe ? Appliquer une vibration basse fréquence à la surface du corps. Les ondes de cisaillement ainsi créées « bousculent » légèrement les tissus lors



“ Les résultats sont indépendants de l'utilisateur ,”

de leur propagation. Le déplacement provoqué en retour est enregistré grâce à un système d'imagerie ultrasonore ultrarapide.

Le paramètre mesuré (module d'Young) renseigne sur la dureté des tissus. « Or, un carcinome peut être jusqu'à trente fois plus dur que les tissus sains environnants », rappelle Mickaël Tanter. Surtout, Aixplorer®, c'est le nom de la machine, permet de dresser une carte quantitative

☛ Mickaël Tanter : unité 979 Inserm/CNRS - Université Paris-Diderot Paris 7
 J. L. Gennisson et al. *Diagn Interv Imaging*, mai 2013 ; 94 (5) : 487-95

VOIR À TRAVERS LE CORPS AVEC...

LES ULTRASONS

PRINCIPE

Les ondes ultrasonores - des vibrations mécaniques de fréquence supérieure à 20 000 Hz - vont se propager dans le corps et, lorsqu'elles rencontrent un obstacle, elles sont réfléchies comme un faisceau lumineux dans un miroir. Leurs échos sont renvoyés vers la sonde qui les a émises, et leurs mesures sont analysées par un ordinateur. Une image est restituée en temps réel sur l'écran sous forme de points plus ou moins noirs qui donnent des informations sur la densité des tissus rencontrés et délimitant les différentes structures.



Échographie du cœur au repos

DOMAINES D'APPLICATIONS

Exploration abdominale, cardiaque et vasculaire
 Très utilisée en gynécologie, et pour surveiller le développement du fœtus en raison de sa très faible nocivité

LES PLUS

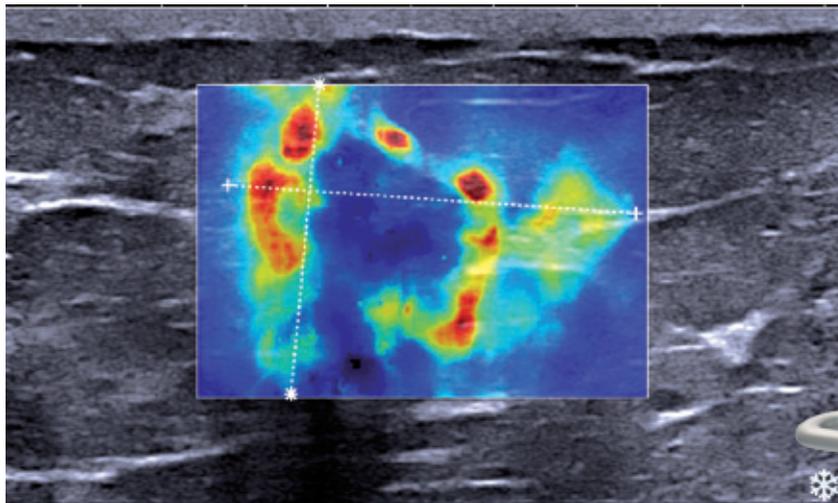
Peu encombrant, portabilité, image en temps réel, faible coût

LES MOINS

La qualité des images dépend de l'opérateur.

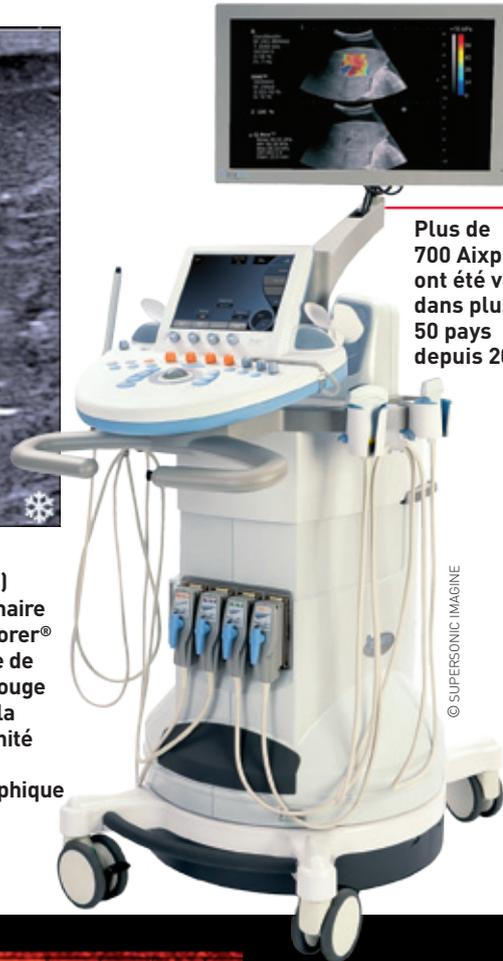
© INSERM/PAÏRICE LATRON

© DR CHARWAIN WALLAESA, EASTON HOSPITAL, EASTON, PA, USA



de la dureté du tissu. « Les résultats sont donc indépendants du savoir-faire de l'utilisateur et reproductibles. » Pour développer et commercialiser ses instruments, le chercheur et son collègue Mathias Fink ont créé une entreprise, *Supersonic Imagine*, employant aujourd'hui plus de 120 personnes. L'aspect quantifiable de la technique permet aussi d'apprécier l'évolution de la tumeur au cours du traitement et de nombreuses applications sont en cours d'étude dans l'ensemble des domaines de l'imagerie radiologique.

La cartographie de l'élasticité (à droite) d'une lésion mammaire obtenue avec Aixplorer® indique la présence de zones très dures (rouge foncé), confirmant la suspicion de malignité évaluée grâce à l'imagerie échographique conventionnelle (à gauche).



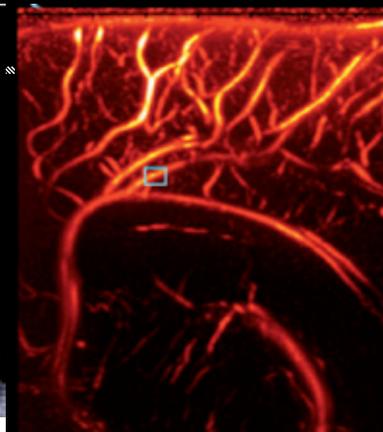
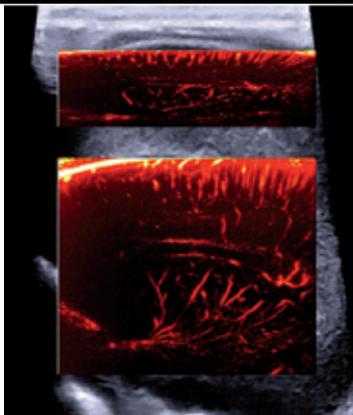
Plus de 700 Aixplorer® ont été vendus dans plus de 50 pays depuis 2009.

© SUPERSONIC IMAGINE

INNOVATION

Fondée sur le principe du Doppler [9] ultrarapide, qui traduit la vitesse du flux sanguin dans les vaisseaux, l'imagerie fonctionnelle par ultrasons a été développée par Mickaël Tanter et ses collègues. Elle est si sensible qu'elle peut déceler les variations de flux sanguins liées au couplage neurovasculaire [9]

dans de minuscules vaisseaux, et donc permettre de réaliser une image du cerveau entier en fonctionnement avec une résolution spatiotemporelle inégalée. Pour le moment, cette toute nouvelle modalité de neuroimagerie est évaluée sur le petit animal éveillé en crâne aminci et cliniquement, de façon non invasive, sur les bébés prématurés, en faisant passer les ultrasons par la fontanelle, la membrane située entre les os du crâne. Son principal écueil reste, en effet, l'impossibilité pour ces ultrasons de traverser les os de la boîte crânienne.



Visualisation des vaisseaux de petit et moyen calibre dans le cortex central d'un prématuré (en collaboration avec Olivier Baud, chef du service Néonatalogie de l'hôpital Robert-Debré)

Effet Doppler

Variation apparente de la fréquence d'une onde émise par une source en mouvement par rapport à un observateur immobile

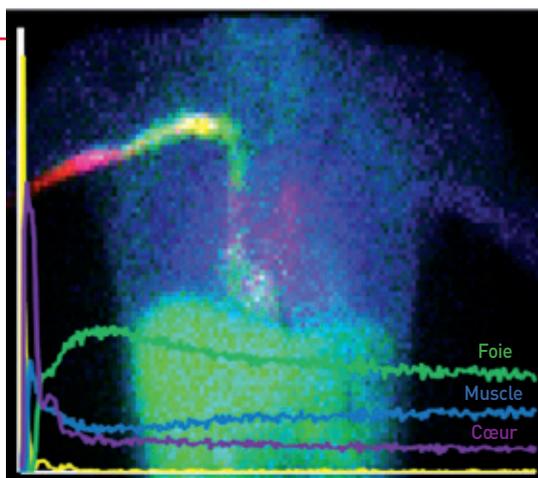
Couplage neurovasculaire

Augmentation du flux sanguin en réponse à l'activation des neurones

© COLLABORATION INSTITUT LANGEVIN & HÔPITAL ROBERT DEBRÉ, PARIS / C. DEMENÉ, O. BAUD, M. BRAN, M. ALLISON, M. PERNOT ET M. TANTER

E. Mace et al. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control., mars 2013 ; 60 (3) : 492-506

● **Analyse de la pharmacocinétique du 6-DIG chez l'homme : après injection du traceur, sa cinétique dans chaque tissu est mesurée et représentée par un code couleur afin d'évaluer l'insulino-résistance.**



© PLATEFORME GAIA-FLI /UMR 5109 (LOFTI SLIMANI)

►► **La résistance à l'insuline pistée**

L'imagerie aide le médecin à poser un diagnostic dans de multiples autres domaines. Un exemple : le dépistage précoce des maladies métaboliques. Catherine Ghezzi (☛), au laboratoire Radiopharmaceutiques Biocliniques à Grenoble travaille en imagerie nucléaire. Il s'agit d'injecter une molécule radioactive spécifique d'une cible moléculaire ou d'une fonction, et de détecter les rayonnements émis grâce à des gamma-caméras. Les images obtenues, ou scintigraphies, sont le reflet de l'évolution de la molécule au sein de l'organisme. « *Un problème clinique est toujours à l'origine de nos recherches et, quand il est bien déterminé, nous identifions les cibles d'intérêt.* » En

« Un diagnostic précoce permet une meilleure prise en charge du diabète »,

l'occurrence, les chercheurs se sont intéressés à la résistance à l'insuline (IR), un processus qui accompagne, voire précède l'installation du diabète de type 2*.

Savoir la diagnostiquer de façon précoce permettrait d'envisager une meilleure prise en charge des patients. L'IR étant caractérisée par un défaut de transport du glucose, les chercheurs ont mis au point un dérivé de ce sucre marqué par un atome d'iode radioactif (émetteur gamma), le 6-déoxy-6-iodo-D-glucose (6-DIG). Son suivi en tomographie par émission monophotonique (TEMP) a permis de mettre en évidence le phénomène d'insulino-résistance chez le rat et chez l'homme. En janvier 2014, la phase II de l'essai clinique** pour tester l'efficacité de cette nouvelle technique a commencé.

Les premiers signes de la maladie d'Alzheimer

Il est un autre défi sanitaire auquel notre société doit répondre, posé par le vieillissement de la population : celui des maladies neurodégénératives et, notamment, dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'identification des stades pré-symptomatiques. Les nouvelles techniques d'imagerie permettront-elles de le relever ?

VOIR À TRAVERS LE CORPS

PRINCIPE

Il s'agit ici de détecter la radioactivité émise par des molécules marquées, ou radiopharmaceutiques, injectées au patient. Ces traceurs se fixent sur des cibles moléculaires ou cellulaires précises dans ses organes. Leur détection apporte des informations sur leur fonctionnement ou sur leur métabolisme.

Il existe deux types de radioéléments permettant le marquage de ces molécules :

- les émetteurs de simple photon (Technétium, Thallium, Indium ou Iode) qui nécessitent des détecteurs appelés gamma-caméras, pour la tomographie par émission monophotonique (TEMP).
- les émetteurs de positons, particules de matière chargées positivement qui réagissent avec les électrons (☉) du milieu et émettent deux photons à 180°. Ces derniers sont détectés ensemble en coïncidence par des détecteurs particuliers : les caméras tomographie à émission de positons (TEP). Le plus utilisé des émetteurs de positons est le Fluor 18.



Habib Benali (☛), directeur de recherche au laboratoire d'imagerie biomédicale, s'y attelle avec son équipe. En collaboration avec l'Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer (IM2A) à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, le LIB participe à une étude qui porte sur des patients asymptomatiques à risque de développer la maladie d'Alzheimer. En effet, certaines personnes âgées qui viennent consulter pour de simples déficiences de la mémoire à l'IM2A développent ensuite des signes marqués de la maladie. Alors même que les tests neuropsychologiques n'avaient rien détecté. Ce « ressenti précurseur » ne cache-t-il pas un paramètre que les médecins n'ont pas encore identifié, et qui serait un marqueur très précoce ? Les chercheurs ont donc mis en place un protocole d'étude pour ces personnes âgées de 65 à 80 ans. L'étude *INveStIGATION of AlzHeimer's predicTors in subjective memory complainers* est coordonnée par Bruno Dubois et analyse conjointement les données obtenues par l'imagerie cérébrale (tomographie d'émissions de positons pour caractériser la charge amyloïde, IRM pour l'anatomie, IRM fonctionnelle

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

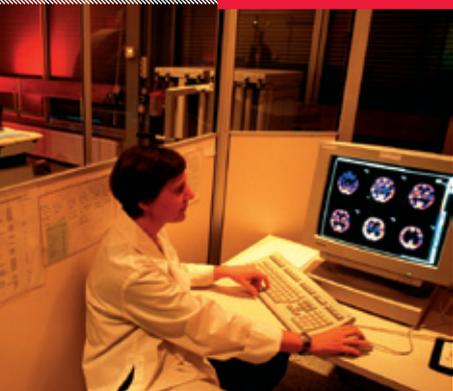
** Voir S&S n° 16, Grand Angle « Essais cliniques - Pourquoi ils sont incontournables », p. 22-33

☛ Catherine Ghezzi : unité 1039 Inserm - Université Joseph-Fourier

☛ Habib Benali : unité 1146 Inserm/ CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie, Laboratoire d'imagerie biomédicale

☒ P. Perret et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging, mai 2007 ; 34 (5) : 734-44

AVEC... LA MÉDECINE NUCLÉAIRE



© GARO/FHANIE

● Scintigraphie cérébrale par émission monophotonique



● Examen à l'aide d'une caméra TEP



© P. STROPPACCA

● **Électron**
Particule élémentaire de charge négative

● **Kilodalton**
Unité de masse utilisée pour les molécules (1 Da = 1/12^e de la masse d'un atome de carbone)

● **Athérome**
Phénomène inflammatoire localisé dans la paroi interne des vaisseaux.

DOMAINES D'APPLICATIONS

Étude du métabolisme des organes, détection des tumeurs, étude de la perfusion tissulaire, imagerie moléculaire du cœur, du cerveau, de l'os.

LES PLUS

Grande sensibilité de détection, très adaptée pour réaliser des études d'imagerie moléculaire ou fonctionnelle.

LES MOINS

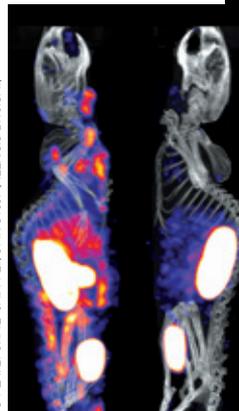
Faible résolution spatiale, utilisation de la radioactivité

INNOVATION

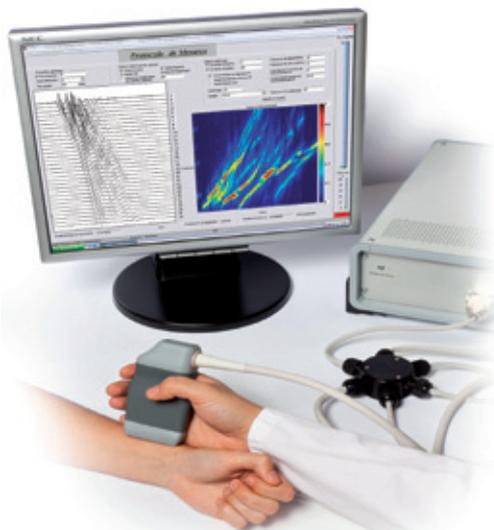
Pour cibler une molécule spécifique, les radioéléments peuvent être fixés sur des *nanobodies*. La spécificité de ces anticorps produits par les camélidés ? Être très stables et surtout présenter un poids moléculaire dix fois plus faible que les anticorps classiques (15 kDaltons (♀) contre 150), ce qui est une propriété très intéressante pour l'imagerie. Pour mettre en évidence les plaques d'athérome (♀) vulnérables, le laboratoire Radiopharmaceutiques biocliniques a développé des *nanobodies* spécifiques de VCAM-1, une molécule d'adhésion présente sur les cellules de la paroi des vaisseaux et surexprimée dans les plaques d'athérome vulnérables. Leur visualisation, grâce à leur marquage radioactif, révèle ainsi le phénomène inflammatoire associé à la formation des plaques.

■ A. Broisat et al. *Circulation Research*, 30 mars 2012 ; 110 (7) : 927-37

© PLATEFORME GAIA-ELI/JMRS I039/ALEXIS BROISAT



● Chez la souris, le *nanobody* se fixe dans les plaques d'athérome et dans les tissus qui expriment VCAM-1 de manière constitutive (gauche). La spécificité de cette fixation a été démontrée en co-injectant un *nanobody* non radioactif en compétition pour la même liaison (droite).



© ALAIN POTIGNON

● Dispositif à ultrasons développé par le Laboratoire d'imagerie biomédicale et la start-up AZALEE pour évaluer la fragilité de l'os cortical

pour le métabolisme hémodynamique cérébral, IRM de diffusion pour vérifier l'intégrité de la matière blanche, EEG de haute résolution), des tests biologiques, les profils génétiques et des tests cliniques. En accumulant toutes ces données enregistrées pour chaque patient, ils espèrent, *a posteriori*, développer des nouveaux algorithmes d'analyse de grande masse de données pour pouvoir identifier les prédicteurs précoces de la maladie d'Alzheimer.

“ Un marqueur précoce à découvrir ”

Une mesure précise de la densité osseuse

Quant à Quentin Grimal (♂) et Pascal Laugier, au LIB, ils font appel aux ultrasons pour contrer une autre maladie à l'enjeu sociétal fort : l'ostéoporose. « Cette maladie est associée à une diminution anormale de la résistance mécanique de l'os. Pour établir son diagnostic, l'OMS définit un seuil de densité minérale, mesuré par une méthode rayons X. Toutefois, c'est un consensus, cette mesure est insuffisante. Pour preuve : plus de la moitié ▶▶

● Quentin Grimal : unité 1146 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie, Laboratoire d'imagerie biomédicale, équipe Déterminants de la qualité mécanique osseuse

■ J. Foiret et al. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, janvier 2013 ; 60 (1) : 187-93

►► *des femmes qui ont une fracture ostéoporotique ont une densité osseuse normale.* » Depuis dix ans, l'équipe cherche à établir des biomarqueurs de la qualité mécanique de l'os cortical - situé à la périphérie - à partir de mesures ultrasonores. « *Nous avons, en particulier, voulu mesurer des indicateurs de l'élasticité, de l'épaisseur, de la porosité et de l'endommagement.* » En 2009, les chercheurs sont parvenus à discriminer les patients avec une fracture ostéoporotique grâce aux ultrasons, aussi bien qu'avec la méthode rayons X. Une sonde ultrasonore, comprenant des réseaux d'émetteurs et de récepteurs, est placée en contact de la peau. La technique, dite de transmission axiale, se fonde sur la mesure des ondes qui se propagent sur la longueur de l'os. Plus adaptée pour la mesure des os longs, comme le tibia ou le radius, elle est actuellement modifiée pour mesurer les paramètres sur le col du fémur, à la géométrie plus ronde.

En salle d'opération

Au-delà de l'aide au diagnostic, qui permet aussi de choisir un traitement, l'imagerie assiste de plus en plus le chirurgien au bloc opératoire. La société Therenva SAS, qui exploite une technologie issue du Laboratoire de traitement du signal et de l'image de Rennes, offre un outil qui permet la fusion d'informations pré- et per-opératoires pour la pose d'endoprothèse dans le cas d'anévrisme, ou dilatation localisée, de l'aorte. À partir d'images 3D acquises avant l'opération, un logiciel simule les déformations que subira l'artère lors du passage des instruments pendant l'intervention. Cette image est alors superposée sur l'image 2D obtenue pendant l'opération pour aider le chirurgien à placer correctement l'endoprothèse.

De son côté, à Grenoble, à l'Institut Albert-Bonniot, Jean-Luc Coll (☞) exploite l'imagerie optique pour concevoir des solutions d'aide à la chirurgie, notamment oncologique. Dans ce domaine, « *il est difficile de distinguer les tissus tumoraux, à exciser, des tissus*

“ Des informations pré-opératoires, des visualisations sur écran... autant d'aides pour le chirurgien ,,

sains, à conserver », rappelle le chercheur. Par le biais de Fluoptics, société spécialisée dans l'imagerie de fluorescence pour l'aide à la chirurgie dirigée par Odile Allard et co-créée en 2009 avec le CEA-Léti, a été mise au point une solution qui

combine l'utilisation d'un traceur fluorescent, AngioStamp, ciblant l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ - un récepteur surexprimé dans les tissus tumoraux - et un instrument d'imagerie de fluorescence, Fluobeam. Après injection, le traceur fluorescent se concentre dans les tumeurs, alors visualisées sur un écran pendant l'opération.

Détecter et soigner

Aide au diagnostic, assistance au bloc opératoire... les champs d'action de l'imagerie médicale ne s'arrêtent pas là. Elle a également évolué vers un nouveau domaine d'application : la théranostique, une méthode combinant le diagnostique et l'acte thérapeutique. Lori Bridal (☞) et Frédérique Frouin (☞), responsables de l'équipe ►►

☞ Jean-Luc Coll : unité 823 Inserm - Université Joseph-Fourier

☞ Lori Bridal, Frédérique Frouin : unité 1146 Inserm/CNRS - Université Paris 6-Pierre-et-Marie Curie, Laboratoire d'imagerie biomédicale

■ N. Taulier et al. *J Acoust Soc Am.*, novembre 2013 ; 134 (5) : 4048

■ Z. H. Jin et al. *Molecular Cancer*, 12 juin 2007 ; 6 : 41

Une intervention chirurgicale avec assistance par l'image sur écran de contrôle



© INSERM/PATRICE LATRON

VOIR À TRAVERS LE CORPS

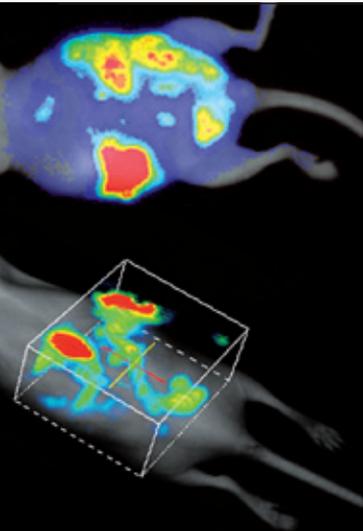
PRINCIPE

Immergés dans un champ magnétique très intense, celui de l'appareil, les noyaux d'hydrogène du corps se comportent comme de petites boussoles et vont donc s'organiser par rapport à la direction de ce champ. Une brève impulsion d'énergie, par des ondes radio, modifie leur alignement et les fait entrer en résonance. À la fin de l'impulsion, les protons - autre nom des noyaux d'hydrogène - retournent à leur état d'origine en émettant des ondes électromagnétiques. Ce sont elles qui permettent de construire l'image. L'IRM fonctionnelle, qui dérive de l'IRM, permet de visualiser l'activité cérébrale. Elle se fonde sur l'aimantation de l'hémoglobine (☞) des globules rouges : l'augmentation du flux sanguin dans les zones actives du cerveau est ainsi détectée.

☞ Hémoglobine

Protéine assurant le transport de l'oxygène dans le sang

IRM 3 Teslas dédié aux études cliniques et examens chez l'homme à NeuroSpin



© IMAGES OPTIMAL GRENOBLE/INSERM-UJF-U823

Détection de métastases chez la souris par imagerie en bioluminescence (haut), en tomographie de fluorescence (bas) après injection d'AngioStamp™700

L'incontournable Ircad

Dans le domaine de la chirurgie assistée par l'image, il est un organisme historique : l'Institut de recherche contre les cancers de l'appareil digestif (Ircad), à Strasbourg. Reconnu mondialement comme un centre de référence en matière de chirurgie mini-invasive, l'Ircad est associé à l'Inserm depuis 2009. Ils sont également partenaires de l'institut hospitalo-universitaire de Strasbourg, lauréat d'un appel d'offres dans le cadre des Investissements d'avenir. D'ici 2015, l'IHU se déploiera sur un espace de 10 000 m², avec, à terme, une plateforme de soins unique en son genre : sept blocs opératoires hybrides dédiées à la chirurgie digestive qui intégreront des systèmes



© INSERM/ FRANÇOIS GUÉNÉT

Contrôle par la régie vidéo des liaisons entre l'Ircad et le Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg

d'imagerie médicale très sophistiqués (IRM/ scanner/échographie) à un environnement chirurgical. De plus, quatre blocs opératoires expérimentaux supplémentaires seront consacrés à la recherche, à la formation et à la simulation.

AVEC... L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE



© A.GONIN/CEA

DOMAINES D'APPLICATIONS

Les tissus mous, au premier rang desquels cerveau et moelle épinière. Mais aussi muscles, cœur, tumeurs. Les os, qui renferment peu d'eau, et donc peu de protons, sont moins visibles.

LES PLUS

Technique non irradiante, sans effet biologique néfaste

LES MOINS

Temps d'acquisition relativement long (quelques minutes pour une vue)
Coût élevé

INNOVATION

En IRM, les mouvements du patient, volontaires ou non, gênent l'acquisition des images. Jacques Felblinger (☛), directeur du laboratoire Imagerie adaptative diagnostique et interventionnelle à Nancy, développe une technologie qui prend en compte les mouvements physiologiques, comme la respiration, et les intègre aux processus d'acquisition, de reconstruction et de traitement des images. Elles sont donc plus nettes et plus représentatives de la réalité. Suite à la démonstration de l'intérêt pour l'industrie pharmaceutique en 2007, la

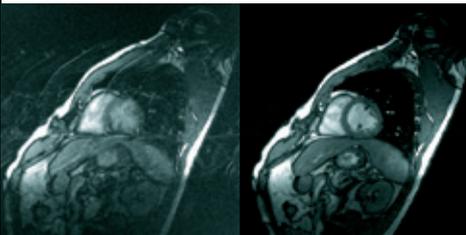


Image en respiration libre sans correction (à gauche) et avec correction (à droite)

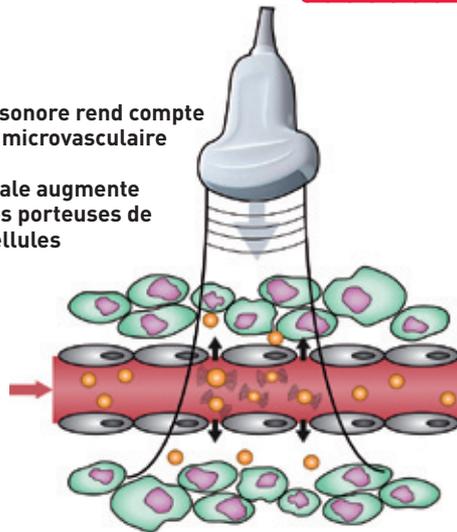
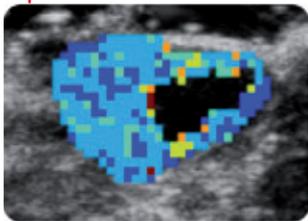
technique a été transférée vers un prototype clinique pour permettre une validation sur des volontaires sains puis avec des patients.

☛ Jacques Felblinger : unité 947 Inserm/ Université de Lorraine

☛ F. Odille et al. Magn Reson Med, juillet 2008 : 60 (1) : 146-57

© IADU/UNIVERSITÉ DE LORRAINE & INSERM

● **L'imagerie de contraste ultrasonore rend compte de l'hétérogénéité du réseau microvasculaire dans une tumeur (à gauche). Une activation acoustique locale augmente le passage des nanoparticules porteuses de médicaments à travers les cellules des vaisseaux sanguins.**



© ALEXANDRE DIZEUX ET JÉRÔME GATEAU

traverser l'endothélium. Soumises à une onde ultrasonore, ces microbulles oscillent et le signal émis en retour - que l'on peut visualiser - donne des indications sur la microvascularisation des tissus. En parallèle, les ultrasons, par leur action biomécanique, peuvent faciliter le passage d'un agent thérapeutique dans la tumeur à partir de ce réseau microvasculaire. Ainsi, des nanoparticules porteuses d'une molécule thérapeutique, développées dans l'équipe ITD par Nicolas Taulier, ou un médicament en co-injection avec des microbulles d'un agent de contraste, peuvent être activées acoustiquement afin de transporter la molécule thérapeutique au sein de la tumeur où elle sera délivrée avec plus d'efficacité !

“ Les agents de contraste peuvent être utilisés pour délivrer un médicament anti-cancéreux „

La théragnostique est également l'affaire du laboratoire d'imagerie expérimentale où travaille Frédéric Ducongé (☛), au CEA. Il utilise la tomographie par fluorescence, une nouvelle technique qui permet de quantifier chez le petit animal la concentration locale d'un fluorophore (☞) dans des régions d'intérêt. Les chercheurs ont ainsi démontré que des micelles - sphères de lipides - de taille nanométrique pouvaient s'accumuler

▶▶ Imagerie et développement de nouvelles thérapies : des nanobiotechnologies à la clinique (ITD) au LIB, s'intéressent au rôle des ultrasons en cancérologie. Lorsqu'une tumeur se développe, de nouveaux vaisseaux sanguins sont créés, un phénomène appelé néoangiogenèse. Les ultrasons permettent de mettre en évidence ce processus, notamment en faisant appel à des agents de contraste, microbulles de gaz encapsulé dans une coque de lipides. Leur taille leur permet de circuler dans les vaisseaux sanguins, sans

☞ **Fluorophore**

Molécule capable d'émettre de la lumière de fluorescence après excitation

LES DERNIÈRES-NÉES LA MAGNÉTOENCÉPHALOGRAPHIE

PRINCIPE

Cette technique repose sur la mesure du champ magnétique induit par les courants post-synaptiques des neurones activés. Un casque équipé de capteurs à très haute sensibilité est positionné sur la tête du patient et enregistre ces variations magnétiques. Des méthodes de reconstruction de sources permettent de localiser ces activités neuronales.

DOMAINE D'APPLICATIONS

Repérage des foyers épileptiques chez les patients pharmaco-résistants avant une intervention chirurgicale

LES PLUS

Imagerie fonctionnelle du cerveau non invasive : grande précision temporelle (ms) et haute résolution spatiale (qq mm³). Mise en œuvre rapide. Pas de contre-indication

LES MOINS

Coût relativement élevé (dû au recours à l'hélium liquide pour refroidir les capteurs)



© INSERM/PATRICK DELAPIERRE

● Mise en place d'un bonnet avec électrodes pour une magnétoencéphalographie (à droite)



© INSERM/PATRICE LATRON

● Écran de contrôle et enregistrement des données magnéto-encéphalographiques

INNOVATION

« Les applications cliniques de la MEG concernent surtout l'épilepsie pour le moment », explique Claude Delpuech (☛), du Centre de recherche en neurosciences de Lyon. Responsable du département MEG de la plateforme « CERMEP-Imagerie du vivant » au centre hospitalier spécialisé Le Vinatier, il développe, avec un large panel de chercheurs, différentes recherches : oscillations haute fréquence des foyers épileptogènes, imagerie motrice et rééducation chez les patients tétraplégiques, représentation de l'action dans les troubles du spectre de l'autisme, déficit de mémoire dans l'amusie congénitale (déficit de la perception musicale)... Pour mener à bien ces travaux, le département conçoit et réalise les systèmes expérimentaux adaptés : simulateur de conduite automobile amagnétique, capteurs optiques, applicateurs de force...

☛ Claude Delpuech : unité 1028 Inserm /CNRS/Université Saint-Étienne- Jean Monnet - Université Claude-Bernard Lyon 1

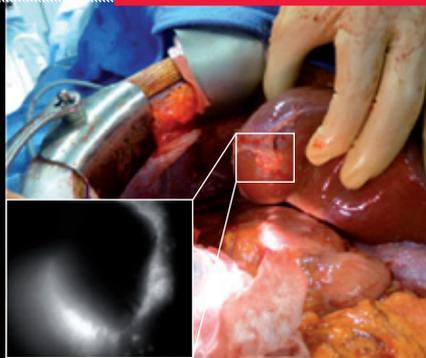
☞ J. Jung et al. Brain, octobre 2013 ; 136 (Pt 10) : 3176-86

LES DERNIÈRES-NÉES LA FLUORESCENCE

PRINCIPE

Certaines substances chimiques – les fluorophores – sont capables d'émettre de la lumière dite de fluorescence après une excitation par une longueur d'onde donnée. On peut donc en obtenir des images. Ces fluorophores sont soit des protéines exprimées directement dans des cellules, comme la protéine fluorescente verte (ou GFP pour *Green fluorescent protein*) produite par une méduse, soit une petite molécule organique greffée sur un composé d'intérêt. L'imagerie en fluorescence permet de suivre en temps réel et de façon non invasive la distribution de molécules au sein d'un organisme.

© DR G BARABINO CHIRURGIEN DIGESTIF DU CHU ST ETIENNE ET INSERM-UJF U823 GRENOBLE



Le pourtour d'une tumeur hépatique est rendu fluorescent grâce à l'injection d'Infracyanine® lors d'un retrait chirurgical.

DOMAINE D'APPLICATIONS

Chirurgie oncologique

LES PLUS

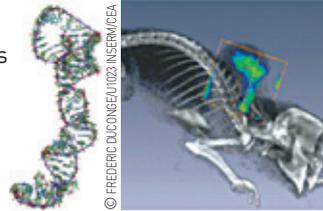
Non invasif, temps réel

LES MOINS

Visible en faible profondeur, donc utilisée principalement chez le petit animal pour le moment

INNOVATION

En imagerie, le recours à de nouvelles molécules de ciblage spécifiques des tissus à étudier constitue une autre source de progrès, comme les aptamères, des oligonucléotides (🔗) que l'on peut synthétiser sur commande. Ce nouveau type de ligands (🔗) présente des propriétés d'affinité comparables à celles des anticorps. Marqués par une molécule fluorescente, ce sont de possibles agents de ciblage pour l'imagerie optique. Deux aptamères prometteurs, ACE4 et V8, ont été identifiés par Frédéric Ducongé au sein de l'unité Imagerie de l'expression des gènes. Leurs cibles, l'annexine A2 et PTPRF/LAR (*protein tyrosine phosphatase, receptor type, F/Leucocyte common antigen related*), sont des protéines surexprimées à la surface de plusieurs cellules cancéreuses de différentes origines (cancer du sein, néoplasie endocrinienne, cellules leucémiques...). Ils permettent ainsi d'« imager » les tumeurs.



© FREDERIC DUCONGE/1023 INSERM/CEA

Imagerie par tomographie de fluorescence, utilisant un aptamère (à gauche) chez la souris, couplée à un scanner X



Oligonucléotides

Courts segments d'acides nucléiques (ARN ou ADN)



Ligand

Molécule qui se lie spécifiquement à une autre.

de manière passive dans des tumeurs. « *En plus d'une utilisation comme agent de contraste, ces nano-objets ont servi avec succès pour la délivrance d'un traitement anti-cancéreux* », explique le chercheur. Ces sphères nanométriques peuvent également servir d'agents d'imagerie bimodaux pour être visualisés conjointement par plusieurs appareils d'imagerie. En collaboration avec la société Maunakea Technologies spécialisée dans l'imagerie par endomicroscopie confocale par minisondes, le chercheur a ainsi quantifié leur distribution macroscopique dans divers organes par tomographie par émission avant de déterminer plus précisément leur localisation à l'échelle cellulaire par endomicroscopie. Du diagnostic à l'intervention chirurgicale, en passant par la théranostique, l'imagerie a révolutionné la prise en charge des patients en une trentaine d'années. Elle est également devenue une technique essentielle pour la compréhension des phénomènes biologiques, ainsi l'imagerie fonctionnelle cérébrale qui, en quinze ans, est devenue un outil incontournable des neurosciences cognitives. Les nouvelles révolutions viendront-elles des dernières-nées, comme la magnétoencéphalographie ou l'imagerie optique de fluorescence, dont

Le cerveau mis à nu

L'infrastructure de recherche NeuroSpin du CEA a été créée en 2006 sur le plateau de Saclay. Son but ? Étudier le cerveau, tant du point de vue du fonctionnement normal que pathologique. Ses outils ? Des appareils à IRM d'une puissance étonnante : alors que les aimants des hôpitaux ont une puissance de 1,5 Tesla (🔗), NeuroSpin est équipé d'un aimant de 3T et d'un autre de 7T ! Ces imageurs de haut champ magnétique permettent une amélioration de la qualité des clichés, avec une résolution spatiale bien meilleure. Ainsi, on peut discerner les frontières de l'hippocampe. Or, cette structure cérébrale est altérée chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Mieux connaître les atrophies que subit l'hippocampe permettra peut-être de mieux comprendre la maladie.



Tesla

Unité de mesure de l'induction magnétique

les progrès récents en permettent l'utilisation au bloc opératoire pour apporter une information microscopique et assister le chirurgien ? À moins qu'à l'instar de la rupture technologique que représentent les ultrasons fonctionnels, les anciennes techniques plus anciennes se renouvellent et créent la surprise ? ■ Julie Coquart

Frédéric Ducongé : unité 1023 Inserm/CEA - Université Paris-Sud 11
E. Zueva et al. *Int J Cancer*, 15 février 2011 ; 128 (4) : 797-804

Dossier réalisé avec l'ITMO Technologies pour la santé

PHARYNGITE

Le diagnostic rapide, c'est pas automatique !



© GARDIPHANIE

Des tests qui permettent de justifier la prescription antibiotique dans la pharyngite existent mais restent sous-utilisés par les généralistes. Un constat qui interroge la pratique des médecins et leur capacité à suivre les recommandations.

Depuis 2002, l'assurance maladie remet gracieusement aux médecins généralistes des tests de diagnostic rapide (TDR) de la pharyngite, inflammation bien connue du pharynx, liée à une infection virale ou bactérienne, qui prend le nom d'angine dans sa forme aiguë. Ces tests permettent en moins de cinq minutes de confirmer, ou non, l'origine bactérienne de l'affection chez les sujets de plus de 3 ans, et d'orienter la prescription médicamenteuse. L'outil est précieux, puisque la clinique ne permet généralement pas de statuer sur l'étiologie de la pathologie. Pourtant, des études montrent que ces TDR ne sont pas suffisamment utilisés. Pourquoi ? La question est d'importance car la pharyngite est fréquente et draine une forte prescription d'antibiotiques. Or, on sait que le taux de résistance bactérienne d'un individu d'abord, et d'un pays ensuite, est fortement corrélé à la fréquence de l'usage des antibiotiques. L'équipe conduite par Bruno Ventelou (☛), de l'unité mixte de recherche Sesstim à Marseille, s'est donc penchée sur cette question avec la doctorante Audrey Michel-Lepage. Les chercheurs ont conduit une étude auprès d'un panel représentatif de médecins généralistes à qui

« Si les recommandations sont connues, elles sont assez peu suivies, »



© DURAND FLORENCE/SIPA

Le test permet de savoir très vite si l'affection est bactérienne ou non.

ils ont demandé s'ils ont utilisé un TDR pour leur dernier patient pédiatrique atteint de pharyngite. « Nous avons été surpris de voir que seuls 60,1 % d'entre eux répondaient par l'affirmative, constate Bruno Ventelou. C'est d'autant plus surprenant que 80,7 % déclarent connaître les recommandations de prise en charge de la pharyngite, qui en préconisent l'usage, et que 84,8 % de ceux-là déclarent les suivre. » Conséquence : 50,2 % des généralistes n'ayant pas utilisé le test ont prescrit des antibiotiques, contre 30,5 % de ceux qui y ont eu recours.

Quelques pistes d'explication sont avancées : le TDR a majoritairement été utilisé par les 45-54 ans et ceux qui ont suivi une formation sur les maladies infectieuses dans l'année. À l'inverse, les non-utilisateurs étaient plus souvent des praticiens dont les consultations durent moins de 15 minutes, qui reçoivent régulièrement des visiteurs médicaux et ceux qui pratiquent les médecines alternatives (homéopathie, acupuncture...). « Les médecins qui ont peu de temps à consacrer à leurs patients en viennent à sacrifier certaines recommandations, que le plus souvent ils connaissent, regrette Bruno Ventelou. Outre l'intérêt d'une nouvelle campagne de promotion du TDR, cela montre en filigrane l'importance que les pouvoirs publics doivent donner aux questions de répartition territoriale des médecins et, peut-être, à la coopération ou à la délégation de tâches. Les médecins se sont d'ailleurs dit assez favorables à la réalisation des TDR par d'autres professionnels, tels que des infirmières ou pharmaciens. » Mais ce n'est pas le seul enjeu majeur en termes de santé publique car accroître l'utilisation de ces tests permettrait aussi, indirectement, de lutter contre la consommation excessive d'antibiotiques et donc la résistance bactérienne. ■ Caroline Guignot

☛ Bruno Ventelou : unité 912 Inserm/IRD - Aix-Marseille Université, Sesstim (Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale)

☛ A. Michel-Lepage et al. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 31 octobre 2013 (en ligne) doi: 10.1007/s10096-013-2003-9

Les généralistes à la loupe

Pour mener à bien ses travaux, l'équipe de Bruno Ventelou dispose d'un panel de généralistes à la fois dense et représentatif de la démographie médicale. Ces praticiens sont issus de la base de l'assurance maladie et renouvelés tous les trois ans. Cette fois, ce sont 1 431 praticiens qui ont participé à cette étude. Ils sont rémunérés au questionnaire, ce qui permet de s'affranchir en partie du biais du volontariat et d'atteindre justement une bonne représentativité. Autre spécificité, la nature qualitative des informations collectées, puisque les chercheurs s'intéressent plus particulièrement aux conditions de la pratique des médecins.

Ménopause

Coup de froid sur les traitements hormonaux



© LEA PATERSON/SPL/PHANIE

En 2002, une vaste étude américaine (*Women's Health Initiative, WHI*) concluait qu'il fallait restreindre les traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause aux seuls symptômes liés à l'arrêt des règles, comme les bouffées

de chaleur. Exit donc les indications pour la prévention de l'ostéoporose, les risques étant supérieurs aux bénéfiques. À compter de cette date, la France a enregistré une baisse notable de l'usage des THS. À partir de la cohorte Gazel (♀), Virginie Ringa, au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, a mis en évidence, qu'après 2002, les THS ont été prescrits pour des bouffées de chaleur plus importantes, mais un tiers des prescriptions l'était toujours pour d'autres raisons. Par ailleurs, les médecins semblent suivre les recommandations de ne pas les utiliser en traitement de première ligne de l'ostéoporose. J. C.

• Virginie Ringa : unité 1018 Inserm/Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines - Université Paris-Sud 11

■ A. Fournier *et al.* *Menopause*, 30 décembre 2013 (en ligne) doi : 10.1097/gme.0000000000000159



© TEK IMAGE/SPL/PHANIE

Sûreté vaccinale

Sécurité sociale : une base de données très utile

Chez les enfants de moins de 3 ans, il y a une augmentation significative des convulsions fébriles 6 à 11 jours après la vaccination rougeole-oreillons-rubéole

(ROR). Ces résultats, cohérents avec des études épidémiologiques plus larges et déjà publiées, viennent d'être retrouvés par Sylvie Escolano (♣), à Villejuif, et ses collaborateurs, grâce à l'utilisation de la base de données de la sécurité sociale. L'utilisation de cette dernière pourrait donc être un nouvel outil très prometteur pour estimer les risques liés à la vaccination en France. N. B.

• Sylvie Escolano : unité 1018 Inserm/Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations

■ M. Hanf *et al.* *Vaccine*, 2 décembre 2013 : 31 (49) : 5856-62 doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.052

COGNITION SUBJECTIVE

Les petits trous de mémoire ont-ils un sens ?

Se sentir affecté par des problèmes cognitifs tels des oublis, des difficultés à trouver ses mots, retenir des informations, réaliser un calcul mental... peut-il être prédictif de l'état de santé d'une personne



Cohorte Gazel

Mise en place par l'Inserm en 1988, elle analyse les événements de santé de 20 000 employés ou retraités d'EDF-GDF.

d'âge moyen ? C'est la question à laquelle a voulu répondre Archana Singh-Manoux (♣), du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations de Villejuif. Comment ? En analysant les « plaintes cognitives subjectives » exprimées par 15 500 personnes de la cohorte Gazel (♀). Résultat : l'ensemble de ces « plaintes » est associé à un risque de

dépression plus élevé. Et deux d'entre elles - difficultés dans le calcul mental et consultation médicale pour des symptômes cognitifs - augmentent le risque de mortalité. D'autres études devront confirmer ces premiers résultats. N. C.

• Archana Singh-Manoux : unité 1018 Inserm/Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Université Paris-Sud 11

■ A. Singh-Manoux *et al.* *Journal of Psychiatric Research*, janvier 2014 : 48 (1) : 73-8

Anorexie mentale

Parent-ado, il faut soigner la relation

Les liens familiaux sont un facteur important dans la construction et l'évolution de l'anorexie mentale. Et le contenu du discours des parents pourrait influencer la maladie de l'enfant. Jeanne Duclos (♣), au sein de l'unité Inserm Trouble du comportement alimentaire de l'adolescent, a cherché à déterminer les éléments contributeurs à partir du suivi de 60 adolescentes.

Conclusion ? L'état clinique de la jeune malade et la psychopathologie parentale entreraient tout autant en ligne de compte. Ainsi, un niveau élevé d'anxiété de la mère favoriserait chez elle un discours critique, tandis que, chez le père, il serait surprotecteur. Une parole d'autant plus critique chez la mère que l'adolescente est dénutrie, alors que ce facteur

n'influence pas celle du père. Ces données justifient un accompagnement des parents : une meilleure compréhension et prise de conscience de la maladie et l'apaisement de leurs propres sentiments pourraient être favorables à l'évolution de la maladie de leur fille. C. G.

• Jeanne Duclos : unité 669 Inserm/Université Paris 11 - Paris Sud - Université Paris-Descartes

■ J. Duclos *et al.* *Comprehensive Psychiatry*, 2014, 55 (1) : 71-9



© AFP/ FRED DUFOUR

Les anorexiques exercent un contrôle total sur leur poids.

généraliste

Des prescriptions selon la classe

Actuellement, ils représentent environ 24 % des médicaments délivrés, selon l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Un chiffre à première vue satisfaisant mais qui est à nuancer selon la classe pharmacologique considérée et les recommandations, comme le montre une étude réalisée sur la région Midi-Pyrénées.

Depuis une quinzaine d'années, en France, la substitution des médicaments de référence par des génériques est encouragée. La mise à disposition de ces derniers, dont la composition qualitative et quantitative en principes actifs est la même que les originaux, aussi appelés « princeps », répond principalement à un impératif économique, dans le cadre plus global de la régulation des dépenses de santé. En effet, selon l'ANSM, les génériques coûtent en moyenne 30 % moins cher. En 2010, ils ont permis d'économiser 1,3 milliard d'euros sur 23,1 milliards de dépenses de médicament. L'assurance maladie recommande donc d'y avoir recours pour cinq classes de médicaments largement prescrits en médecine générale : les antibiotiques, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) utilisés contre l'acidité gastrique, les statines utilisées contre l'hypercholestérolémie, les antihypertenseurs et les antidépresseurs. Pour les autres classes, il n'existe généralement pas de recommandations particulières. Certains médicaments, comme les antiépileptiques ou certaines hormones thyroïdiennes, font même l'objet de mise en garde contre une éventuelle substitution. Afin d'évaluer l'efficacité de cette politique de santé publique, une équipe de recherche, emmenée par Agnès Sommet (☛), de l'unité mixte Épidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps, à Toulouse, a déterminé le taux de substitution (☛) des princeps en médecine générale. « À partir des données de remboursement de la caisse régionale d'assurance maladie de Midi-Pyrénées, entre mars 2010 et mars 2011, nous avons sélectionné des



© ILLUSTRATION : PHILIPPE BERRIEN

☛ Taux de substitution

Rapport du nombre de doses journalières de génériques au nombre total de doses journalières (génériques + princeps) délivrées

☛ Rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP)

Depuis 2012, convention entre l'assurance maladie et les médecins libéraux qui prévoit notamment l'attribution de primes aux médecins traitants prescripteurs de génériques.

☛ Agnès Sommet : unité 1027 Inserm - Université Toulouse III - Paul-Sabatier, équipe Pharmaco-épidémiologie, évaluation de l'utilisation et du risque médicamenteux

☛ A. Sommet et al. *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique*, décembre 2013 ; 61 (6) : 539-44

« L'existence ou non de recommandations explique les différences dans les pratiques de substitution »,

classes pharmacologiques largement prescrites, et qui font l'objet de débats ou de recommandations quant à leur substitution par des génériques », précise la chercheuse. Résultats : on constate une variabilité importante selon la classe

pharmaco-thérapeutique, avec un facteur de 1 à 3. Les antibiotiques sont les plus substitués - à hauteur de 90 % - alors que ce taux n'atteint pas les 29 % pour les hormones thyroïdiennes. « L'existence de recommandations incitant ou non à la substitution explique en partie ces différences, ainsi pour les antibiotiques, ou encore les IPP, les statines et les antidépresseurs, qui ont également un taux de substitution important. Mais, la réticence des professionnels de santé et du public concernant l'efficacité et la sécurité des génériques, entre autres, peut également influencer », nuance Agnès Sommet. Globalement, la politique menée par l'assurance maladie semble donc porter ses fruits. La « Rémunération sur objectif de santé publique » (☛), axe majeur de la convention signée en juillet 2011 entre les médecins libéraux et l'assurance maladie, devrait permettre d'optimiser encore la prescription des médicaments génériques. ■ Hélène Perrin

Europe

Stratégies de recherche en santé publique

Comment assurer une cohésion des problématiques liées à la santé à travers l'Europe ? D'après le rapport PHIRE (👉), orchestré par l'Association européenne de santé publique, 15 des 28 états membres européens ont mis en place des stratégies de recherche en santé, parmi lesquelles six comportent un volet santé publique. L'analyse des résultats par Olivier Grimaud (👉) et ses collaborateurs révèle que la santé fait parfois l'objet d'une stratégie propre de recherche, mais qu'elle est, dans d'autres cas, mentionnée comme un domaine prioritaire au sein d'une stratégie générale. Dans seulement huit pays, la stratégie de recherche en santé est soutenue par le ministère de la Santé. Les auteurs préconisent une plus grande implication de ces ministères ainsi qu'une coordination au niveau européen.

N. B.

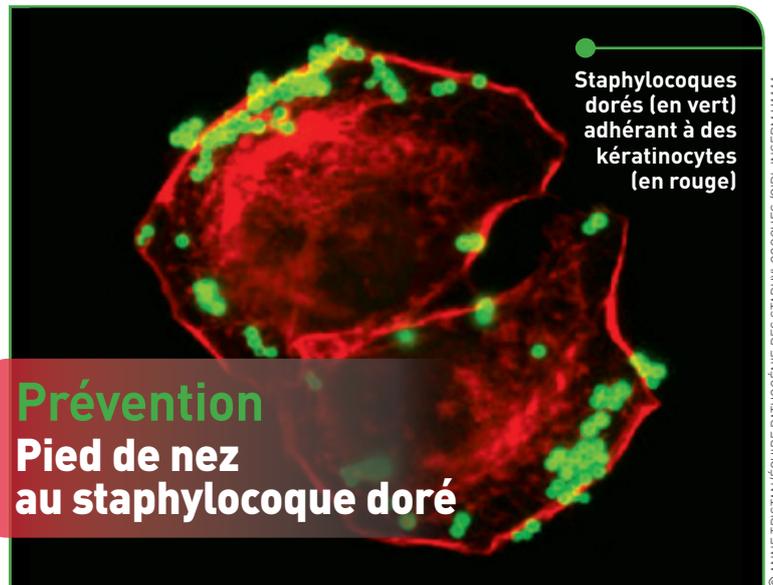


PHIRE

Public Health Innovation and Research in Europe (Innovation et recherche en santé publique en Europe)

👉 Olivier Grimaud : unité 707 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie, Épidémiologie, systèmes d'information, modélisation

📄 O. Grimaud et al. *Eur J Public Health*, novembre 2013 ; 23 Suppl. 2 : 35-8
doi: 10.1093/eurpub/ckt153.



Staphylocoques dorés (en vert) adhérant à des kératinocytes (en rouge)

Prévention Pied de nez au staphylocoque doré

Responsable d'intoxications alimentaires, d'infections suppurées, voire de septicémie, le staphylocoque doré a la fâcheuse habitude de coloniser la fosse nasale de près d'un tiers de la population. Et ce sont généralement les mains, contaminées, qui l'y transportent. L'étude menée par François Vandenesch (👉) sur 176 personnes de 34 pays, travaillant en milieu hospitalier ou dans un laboratoire, confirme ce niveau de contamination chez les professionnels (32,4 %). Mais elle note également que l'usage régulier d'une solution hydro-alcoolique sur les mains a un impact significatif sur

la colonisation nasale par la bactérie, en brisant la chaîne de transmission entre la main (en contact avec des humains, des objets, etc.) et la fosse nasale. S'ils ne prennent pas de précaution, ces professionnels sont 2,38 fois plus exposés à la contamination qu'un individu *lambda*. En revanche, le facteur de risque tombe à 0,36 s'ils utilisent un gel hydro-alcoolique. Si le recours à un tel produit est un geste d'hygiène performant chez les professionnels, le lavage des mains au savon en routine est aussi efficace, selon le chercheur. **P. N.**

👉 François Vandenesch : unité 1111 Inserm/ENS/CNRS - Université de Lyon, CIRI, Pathogénèse des staphylocoques
📄 M. Saadatian-Elahi et al. *PLoS One*, 18 décembre 2013
10.1371/journal.pone.0082851

© ANNE TRISTAN/ÉQUIPE PATHOGÉNÈSE DES STAPHYLOCOQUES/CIRI, INSERM U1111



© MARTA NASCIMENTO/REA

Revenus des médecins Inégalités homme-femme

35 % par an et 24 % par heure, c'est ce que les femmes médecins gagnent en moins par rapport à leurs homologues masculins. L'étude menée par l'équipe marseillaise de Bruno Ventelou (👉) sur 1000 généralistes révèle que cet écart salarial est dû à deux facteurs principaux : les hommes travaillent plus de jours par an et effectuent plus de consultations par heure. Alors qu'en 2022, 50 % des généralistes seront des femmes, il faudra donc plus de praticiens pour assurer un nombre équivalent de consultations. Un défi d'autant plus ardu à relever pour les responsables politiques que les femmes sont moins sensibles aux incitations financières que les hommes : une variation du tarif des consultations n'entraîne pas de modification de leur temps de travail. Et à charge pour les politiciens de résoudre également les inégalités de revenus !

N. B.

👉 Bruno Ventelou : unité 912 Inserm/IRD - Aix-Marseille Université, Sessstim (Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale)
📄 W. B. Weeks et al. *Health Policy*, novembre 2013 ; 113 (1-2) : 199-205 (en ligne) doi: 10.1016/j.healthpol.2013.09.016.

OPINIONS

Gaspiller moins de médicaments : une belle idée, approuvée par une majorité de Français... et le gouvernement, qui propose d'expérimenter la vente de médicaments à l'unité. Une mesure qui ne fait cependant pas consensus parmi les professions concernées. Le fractionnement des doses serait-il source de division ?



Fractionner pour mieux soigner

© LIFE IN VIEWS/PHANIE

CE QUI FAIT DÉBAT

La nouvelle loi de financement de la sécurité sociale a prévu, pour 2014, la mise en place d'une expérimentation dans les pharmacies de délivrance d'antibiotiques à l'unité. Voulu par le ministère de la Santé, cette mesure devrait être mise en application dans environ 200 officines volontaires à travers toute la France pour trois ans, puis évaluée en 2017. Innovation salutaire à l'économie publique et à l'écologie, ou recul de trente ans en matière de sécurité sanitaire ? Volonté courageuse de bousculer nos habitudes, ou décision autoritaire faisant des pharmaciens les boucs émissaires de la sécurité sociale ? Responsabilisation tant attendue des patients, ou annonce de plus grandes difficultés à obtenir les médicaments auxquels donne droit une ordonnance ? Pouvoirs publics, pharmaciens et chercheurs s'expliquent.



© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM

Gilles Bonnefond,

Président de l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO)

Oui, parfois les armoires à pharmacie des Français débordent de médicaments, même

périmés depuis longtemps ! Mais c'est plus un problème de comportement du patient que de conditionnement inapproprié. Du reste, l'expérimentation vise uniquement les antibiotiques, alors que leur conditionnement est adapté à la durée d'utilisation normale pour laquelle ils ont été autorisés.

Quand on vous en prescrit, leur nombre dans les boîtes correspond normalement à la durée du traitement. Revoyons certains emballages si besoin, mais renforçons surtout une collaboration étroite entre pharmaciens et médecins : ceux-ci connaissent les molécules mais pas toujours les durées précises de traitement. Il faut responsabiliser le pharmacien, qui, sauf mention explicite sur l'ordonnance, pourrait ajuster le traitement à la bonne durée. Ses conseils peuvent aussi renforcer l'observance (?) :

aucune étude n'indique une réutilisation des antibiotiques, alors que l'arrêt précoce du traitement, qui favorise l'émergence des germes les plus résistants, est la principale cause du stockage d'antibiotiques à domicile. La délivrance à l'unité n'est donc pas une réponse à l'antibiorésistance.

Le fractionnement des stupéfiants pose déjà de vrais problèmes, comme l'absence fréquente de notice pour tous les patients. De plus, s'il était étendu, ce dispositif serait lourd à gérer, avec des

difficultés de traçabilité et des risques de confusion et de contamination. D'ailleurs, l'Angleterre est en train d'abandonner ce système.

Décidée sans concertation, cette opération ne sert à rien, sauf à stigmatiser les pharmaciens, présentés

comme des générateurs de gaspillage. Mieux aurait valu renforcer leur conseil auprès des patients sur le respect de la durée de traitement et promouvoir la coopération entre tous les acteurs de la santé pour le bon usage des antibiotiques.

« L'arrêt précoce du traitement est la principale cause du stockage d'antibiotiques à domicile »



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

Bernard Bégaud,

Directeur de l'unité 657 Inserm/Victor-Segalen Bordeaux 2, Pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations, à Bordeaux

Outre l'allègement de nos armoires à pharmacie, cette expérimentation présente l'intérêt de responsabiliser davantage les patients, qui ne connaissent plus le prix des médicaments qu'ils consomment avec un automatisme excessif, et les médecins, dont les prescriptions ne s'accordent

souvent pas aux bonnes pratiques. La France est, en effet, le pays d'Europe qui connaît les pires inadéquations de prescriptions médicales. Par exemple, près de la moitié des patients traités par antidépresseur n'ont jamais présenté d'épisode dépressif, tandis que plus de 70 % des déprimés ne sont pas correctement traités ! De même, beaucoup d'anxiolytiques et somnifères, prévus pour un à trois mois, sont reconduits d'année en année de façon pavlovienne. Des milliards d'euros sont gaspillés par le remboursement de traitements inadaptés, aux conséquences iatrogènes (¶) parfois désastreuses :

« Il faut revoir la formation des médecins et plus responsabiliser les pharmaciens »

hospitalisations, consultations, arrêts de travail. Il conviendra d'évaluer les résultats de cette expérimentation - acceptation des patients et pharmaciens, impact sur l'observance et la iatrogénie, éventuelles économies... - et de voir pour quelles classes de médicaments cette mesure peut être intéressante. Bien entendu, elle ne pourra pas résoudre à elle seule les travers du système. Notre récent rapport* remis

au gouvernement montre, entre autres, que les médecins français, extraordinairement libres, sont mal formés à la prescription. Il faut repenser leur formation initiale et rendre l'information pharmaceutique plus simple d'accès. Une plus grande

responsabilisation des pharmaciens est aussi souhaitable : ils pourraient, sans prescrire, vérifier que le traitement est adapté. Prescripteurs, pharmaciens, patients, laboratoires pharmaceutiques et pouvoirs publics : c'est toute la chaîne du médicament qu'il faut revoir !

* Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France, Bernard Bégaud, Dominique Costagliola, septembre 2013

 www.sante.gouv.fr

Observance

Respect de la prescription et de la posologie d'un médicament par un patient

Iatrogène

Effet indésirable d'un médicament ou d'un acte médical, sans mauvais usage thérapeutique

Benoît Vallet,

Directeur général de la Santé

Un médicament sur deux n'est pas consommé et une grande majorité est conservée par les patients. Ils sont réutilisés, sans prescription médicale, ou jetés (23 000 tonnes par an environ). Cette situation résulte notamment de l'impossibilité pour les pharmaciens de les délivrer à l'unité et d'adapter le nombre de comprimés aux besoins, sauf pour les médicaments stupéfiants pour lesquels une délivrance fractionnée des doses est en place. Le ministère des Affaires sociales et de la Santé a donc décidé de lancer une expérimentation de dispensation à l'unité d'antibiotiques, limitée aux formes blistériées qui le permettent. Cette pratique a déjà cours dans les hôpitaux, cliniques et autres établissements de santé en France et dans plusieurs pays européens. La

désignation des régions et des officines volontaires sera réalisée à partir des données de consommation d'antibiotiques ou de prévalence de bactéries multirésistantes. Une rémunération à l'acte des pharmaciens est prévue. Quel sera l'impact de cette innovation ? Nous l'évaluerons par la diminution du gaspillage, la réduction des dépenses, l'amélioration de l'observance (¶) et la réduction de la consommation inappropriée d'antibiotiques, qui présente un réel danger. L'objectif d'économie pourrait s'élever à 0,6 M€ sur 3 ans. Et pas d'inquiétude pour les patients. Tout sera sécurisé afin de leur apporter une garantie équivalente à la vente par unité de boîte. Les règles de distribution, de conditionnement, d'étiquetage et de traçabilité seront définies en amont

« Une pratique qui sera sécurisée pour les patients »



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

par un décret élaboré après consultation des professionnels concernés et se rapprocheront de celles relatives à la délivrance des stupéfiants ou des préparations. En 2017, le gouvernement présentera au Parlement le bilan de l'expérimentation, et notamment son impact sur les dépenses, l'organisation de la filière pharmaceutique et le bon usage des médicaments concernés.

Propos recueillis par Nicolas Rigaud



© INSERM/ ETIENNE BEGOUEN



L'Inserm, un cinquantenaire en pleine santé

Cinquante ans après sa naissance, l'Inserm affiche toujours le même enthousiasme et la même ambition au service des sciences de la vie et de la santé. Le professeur André Syrota, son Président-directeur général, revient sur les évolutions scientifiques et médicales qui ont fait de l'Institut un acteur incontournable de la recherche en France et à l'international.

André Syrota
à la tête d'un organisme toujours jeune

Science&Santé : L'Inserm célèbre cette année ses 50 ans. Que retenir de l'évolution des savoirs sur cette période ?

Professeur André Syrota : La biologie et la médecine sont devenues les sciences de la vie et de la santé, ce qui signifie que l'on ne peut plus faire de la recherche sur ces domaines sans intégrer aussi la physique, la chimie, les mathématiques, l'informatique, les sciences de l'ingénieur, les sciences humaines et sociales. De la même manière, on ne peut plus opposer une recherche fondamentale à une recherche clinique ou appliquée.

Songez par exemple que ce sont des travaux tout à fait fondamentaux en physique quantique qui ont abouti à la mise au point des IRM, dispositifs familiaux aux patients aujourd'hui. L'Inserm a accompagné ces évolutions des connaissances depuis sa naissance en 1964.

“ L'imagerie a connu une vraie révolution ,”

précédent des données sur la compréhension des maladies et sur l'interaction des influences génétiques et environnementales dans un organisme. La bio-informatique est ainsi devenue une nécessité : elle permet de lire, stocker, interpréter, transmettre des informations extraites du vivant. Un point important à noter : toutes ces avancées sont transversales, communes aux grandes maladies, aux structures et aux fonctions de la vie. Et, dans une large mesure, elles sont aussi imprévisibles, par exemple, on ne pensait pas du tout, en 1980, que le génome humain serait pour l'essentiel séquencé en 2000.

Enfin, toutes ces évolutions provoquent une révolution des soins, avec une médecine de précision, prédictive et régénérative, individualisée, induisant des coûts importants pour la collectivité.

Protéomique

Consiste à étudier l'ensemble des protéines, ou protéome, d'un organisme, d'un fluide biologique, d'un organe, d'une cellule ou même d'un compartiment cellulaire.

-omique

Ce suffixe correspond aux technologies qui permettent d'étudier un grand nombre de données, tel que le séquençage du génome à grande échelle ou « génomique ».

S&S : Quelles avancées ont marqué les générations actuelles de chercheurs ?

Pr A. S. : On retiendra bien sûr la génomique, la protéomique (P) et l'ensemble des « -omiques » (P), c'est-à-dire la description moléculaire systématique du vivant, permettant de comprendre le fonctionnement normal et pathologique des gènes, cellules et tissus. Autre domaine qui a connu une vraie révolution : l'imagerie. C'est vrai, en particulier pour les neurosciences, avec l'observation du cerveau vivant et de l'esprit en activité. Mais cela va bien au-delà, on peut désormais explorer par imagerie presque toutes les échelles spatiales et temporelles du vivant. En science expérimentale, il faut d'abord voir pour savoir. De ces deux évolutions résulte un accroissement sans



© INSERM/PATRICE LATRON

Chaque année, André Syrota rencontre les directeurs d'unité Inserm.

S&S : Et aujourd'hui, comment se positionne l'Inserm dans le paysage de la recherche biomédicale ?

Pr A. S. : L'Inserm est un cinquantenaire en grande forme ! L'Institut est le premier organisme de recherche biomédicale en Europe. Aujourd'hui, 15 000 personnes travaillent dans plus de 1 000 équipes de recherche, outre les fonctions supports. Des chercheurs bien sûr, mais aussi des ingénieurs, des techniciens, des administratifs. Si la recherche s'alimente de la curiosité et de l'ingéniosité des individus, elle est toujours un travail d'équipe. Passer de 750 à 15 000 personnes est certes un succès « quantitatif », mais il importe de noter l'évolution qualitative : nous publions plus de 9 000 articles par an et, depuis 5 ans, nos publications progressent dans les revues à plus haut facteur d'impact (¶). En 2013, l'Inserm représente ainsi 52 % des publications d'excellence française en médecine et 41 % en recherche fondamentale. C'est un motif de fierté pour tous nos personnels. Et pour la France.

S&S : Justement, pour ces ressources humaines à la base du succès de l'Inserm, quels sont les enjeux dans l'année qui s'annonce ?

Pr A. S. : Nous travaillons sur plusieurs chantiers. Nous avançons sur la résorption de l'emploi précaire. Les examens professionnalisés (¶) vont permettre à des agents contractuels de postuler à des emplois titulaires. Les prochains mois verront également le déploiement d'une stratégie d'accompagnement des cadres à haut potentiel au sein de l'Inserm. Ces profils d'excellence, qui jouent un rôle clé pour le rayonnement et le fonctionnement de l'Institut, bénéficieront d'un accompagnement personnalisé et conforme aux besoins de l'Inserm.

« La recherche est toujours un travail d'équipe »

S&S : Par ailleurs les réformes engagées voici bientôt 5 ans avec Aviesan portent-elles leurs fruits ?

Pr A. S. : Tout à fait. L'adoption en 2013 de la loi d'orientation sur l'enseignement supérieur et la recherche a confirmé que les grands partenaires - établissements publics scientifiques et techniques, universités, hôpitaux - doivent coordonner leurs stratégies et mutualiser leurs moyens, afin de rendre plus lisibles les sciences de la vie et de la santé, et plus efficace leur déclouisonnement par grands domaines cohérents de recherche, objets des instituts thématiques multi-organismes d'Aviesan. Celle-ci a anticipé ces évolutions depuis 2009. Elle a participé à la construction de la stratégie nationale de recherche et de la stratégie nationale de santé en France. Et au niveau européen, de plus en plus important pour les financements, elle est engagée pour défendre toutes les équipes françaises au sein du programme-cadre Horizon 2020*. Aviesan permet aussi de parler d'une seule voix quand la recherche publique coopère avec l'industrie ou quand la France développe des partenariats avec les pays du Sud pour améliorer l'accès aux soins.



© M.E.S./R.X.R. PICTURES

S&S : Quels seront les événements marquants du 50^e anniversaire en 2014 ?

Pr A. S. : Ils sont nombreux et je n'en citerai que quelques-uns, représentatifs de la diversité de nos engagements pour diffuser la connaissance scientifique : outre l'édition d'un livre et d'un timbre, un grand colloque se déroulera à la Sorbonne**, en présence du Président de la République et des ministres de tutelle, et un autre à Lyon sur la recherche clinique ; un film 4D conçu avec le Futuroscope (*Virus Attack*) ; 12 minibus sillonneront la France dans le cadre du Science Tour qui s'adresse aux jeunes (Les p'tits débrouillards) ; 4 rencontres inter-régionales avec des associations de malades ; une journée Destination labo avec 50 laboratoires ouvrant leurs portes pour célébrer 50 ans de recherche ; une cérémonie au Collège de France pour l'École de l'Inserm-Liliane Bettencourt, institution d'excellence qui fête ses dix ans en 2014. Le programme complet est plus riche que ces quelques exemples, il sera diffusé abondamment sur nos canaux numériques dont la fréquentation a une croissance quasi exponentielle depuis cinq ans. Tout comme le magazine *Science&Santé*, d'ailleurs, dont chaque numéro consacra des articles sur les grandes thématiques de recherche explorées à l'Inserm depuis 1964.

S&S : Enfin, que souhaitez-vous à l'Inserm pour cette nouvelle année, son 50^e anniversaire et son avenir ?

Pr A. S. : Mon vœu est bien sûr que l'Institut confirme et renforce sa place de premier plan en France, en Europe et dans le monde, dans le domaine de la recherche fondamentale, de la recherche clinique et de la santé publique. Les cinquante ans passés représentent une aventure humaine et scientifique extraordinaire, nous devons la poursuivre ensemble, en consacrant toute notre énergie collective au progrès de la connaissance et de la santé humaine. ■ Propos recueillis par Charles Muller

Lancement du programme Horizon 2020 par la ministre Geneviève Fioraso

¶ Facteur d'impact

Indicateur lié aux revues, normalisant le nombre de citations reçues par rapport au nombre de publications

¶ Examens professionnalisés

S'adressent aux agents non titulaires remplissant certaines conditions.

¶ Aviesan

L'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé réunit l'ensemble des acteurs académiques de la recherche en sciences de la vie et de la santé.

* Voir S&S n° 16, Stratégies « Horizon 2020 – Soyez acteurs de l'Europe de la recherche », p. 42-43

** Voir À la une « Colloque de l'Inserm », p. 4-5

CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE

Une qualité commune



© ILLUSTRATION : PAUL GENDROT

Depuis dix ans, afin d'harmoniser les pratiques, les centres d'investigation clinique (CIC) mettent en place une démarche collective en matière de qualité. L'heure est aujourd'hui au bilan.

Pour les centres d'investigation clinique, le moment est venu d'un premier bilan sur leur investissement en termes de qualité. Créés en 1992 à l'initiative de l'Inserm et de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation de soins du ministère de la Santé, ces infrastructures sont mises à la disposition des investigateurs, institutionnels et industriels, pour réaliser leurs projets de recherche clinique et en santé. Objectif principal : favoriser la production de nouvelles données scientifiques et médicales pour en faciliter l'application aux malades. On compte aujourd'hui 54 modules de CIC, regroupés en 36 sites et implantés pour la plupart dans des centres hospitalo-universitaires français. Chacun d'entre eux a développé un système qualité adapté à son environnement. « *Dans un contexte international très compétitif, et avec le durcissement de la réglementation française et européenne, les CIC se devaient de garantir la qualité de leurs recherches* », explique Géraldine Poli, qualitiennne du Pôle de recherche clinique (PRC) de l'institut thématique multi-organisme Santé publique d'Aviesan.

Le guide de l'exigence

En 2003, un groupe de travail, composé de professionnels de la recherche clinique et de qualitiennnes des CIC, est mis en place, destiné à l'harmonisation des différentes procédures (groupe HPCIC). Ce dernier, coordonné par Catherine Cornu, médecin délégué du

CIC de Lyon, a pour mission d'encadrer une réflexion commune fondée sur la volonté de montrer la valeur ajoutée d'un réseau d'excellence et harmonisé. En 2010, ce groupe a élaboré le *Manuel de bonnes pratiques professionnelles des CIC*, un recueil de 97 exigences traduisant les réglementations en recherche clinique et en bioéthique. Publié en 2012, ce document aborde, d'une part, la gestion de la structure (activité de pilotage et supports) et, d'autre part, celle des études (activités métiers) telles que les activités de conception et d'aide méthodologique, d'investigation clinique ou de gestion et d'analyse des données. Ce manuel sert de référence à chaque CIC pour développer son système qualité. Il est accompagné d'une grille d'autoévaluation qui permet à chacun de calculer son pourcentage de conformité vis-à-vis des exigences du manuel et d'établir son plan d'actions qualité prioritaires.

Une révision positive

Afin d'évaluer la mise en place de ces bonnes pratiques, une campagne d'audits croisés entre les CIC a été réalisée en 2011. Trente-deux auditeurs qualifiés ont mesuré le niveau de qualité de chaque structure et mis en évidence les axes de progrès possibles. Résultat : les CIC répondent de manière satisfaisante à 72 % de l'ensemble des exigences du recueil, et à 82 % en ce qui concerne la gestion des activités métiers.

Les commentaires recueillis au cours et à la suite de la campagne d'audits ont permis au groupe HPCIC de réviser et de compléter le manuel ainsi que la grille d'autoévaluation. Cette révision inclut désormais la thématique des 8 modules innovations technologiques, absente dans la version initiale. Cette nouvelle version devrait être publiée au premier trimestre 2014. La qualité est incontournable dans l'investigation clinique. ■ Lise Loumé

POUR EN SAVOIR PLUS :

• *Science&Santé* n° 11

Stratégies « Centres d'investigation clinique - 20 ans déjà », p. 42-43

• *Science&Santé* n° 16

Grand Angle « Essais cliniques - Pourquoi ils sont incontournables », p. 22-33

 extranet.inserm.fr
www.inserm.fr
www.aviesan.fr

ADDICTIONS

Prévention et recherche en première ligne

Le plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives 2014-2017 a été lancé en octobre dernier. Quelles en sont les ambitions ? Quelle place y tient la recherche et, en particulier, l'Inserm ? Danièle Jourdain Menninger, présidente de la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt), répond.



© FRANÇOIS GUÉNÉ/INSERM

Science&Santé : En quoi ce nouveau plan pluriannuel est-il novateur ?

Danièle Jourdain Menninger : Notre approche du phénomène des addictions privilégie les conduites plutôt que les produits. D'où l'intitulé, qui évoque les conduites addictives et non plus la toxicomanie. Cette nouvelle stratégie gouvernementale développe, en outre, une approche transversale. Elle dépasse l'habituel clivage entre ceux qui privilégient la réponse sanitaire et ceux qui favorisent la réponse pénale. Et ce plan est programmé sur une période plus étendue que les précédents car une vision à long terme est nécessaire pour répondre aux problèmes persistants de santé et de sécurité publiques. Enfin, une mise en œuvre dans le cadre de deux plans d'action successifs (2014-2015 et 2016-2017) permettra une évaluation à mi-parcours qui entraînera l'adaptation des réponses selon les évolutions des pratiques addictives, de la délinquance et du trafic.

S&S : Sur quels constats la Mildt s'est-elle appuyée pour leur élaboration ?

D. J. M. : Les consommations de substances restent élevées en France. Les jeunes, notamment, sont les plus gros consommateurs de cannabis en Europe, et leurs alcoolisations ponctuelles importantes progressent rapidement. Le nombre de fumeurs et celui des buveurs considérés comme ayant un problème avec l'alcool repartent à la hausse. Et ces comportements se féminisent. Enfin, on dénombre encore 300 morts par overdose par an et les usagers injecteurs connaissent toujours des taux de prévalence (¶) au virus du sida et à celui de l'hépatite C non négligeables – respectivement 6,2 % et 33 % minimum. Pour mettre en perspective ces données brutes, la Mildt a commandé plusieurs rapports, dont un à l'Inserm, qui nous a remis une expertise collective sur les conduites addictives à l'adolescence*. Leurs recommandations, ainsi que la concertation avec les partenaires publics et associatifs, nous ont permis de dégager des priorités stratégiques.

“ Nos actions seront orientées sur les pratiques professionnelles. ”

S&S : Et pouvez-vous nous préciser quels en sont les principaux objectifs ?

D. J. M. : En premier lieu, agir sur la réduction des consommations, notamment celles des personnes les plus vulnérables : jeunes, femmes enceintes, personnes éloignées des dispositifs de soins... Pour progresser dans la compréhension de ces conduites et proposer des réponses efficaces à des comportements en évolution constante, nous avons besoin de lancer des recherches pluridisciplinaires - neurosciences, clinique et préclinique, sciences humaines et sociales. Le développement de la culture et de la médiation scientifiques compte aussi parmi les objectifs de notre stratégie de recherche. Ainsi, la Mildt soutiendra encore le projet Apprentis chercheurs (¶) développé par l'Inserm à l'attention des publics scolaires.

S&S : Quelles actions vont être menées ?

D. J. M. : Elles seront très orientées sur les pratiques professionnelles. Nous allons donc refonder notre dispositif de prévention en nous appuyant sur l'expertise collective déjà évoquée. Il faut, en outre, systématiser le repérage tôt des conduites addictives et étendre l'intervention précoce à l'ensemble des substances. En termes de recherche, la Mildt soutient, par exemple, les appels à projets « prévention primaire » porté par l'Institut de recherche en santé publique et « PREVDROG, prévention drogues et société » en partenariat avec l'Institut national du cancer et l'université Paris 13. Nous encourageons également les jeunes chercheurs dans le cadre d'un programme de soutien doctoral avec l'École des hautes études en sciences sociales. Enfin, nous subventionnons une nouvelle cohorte épidémiologique et clinique sur les usagers de drogues, projet associant plusieurs équipes de l'Inserm. Prévention et recherche sont donc les deux piliers de ce nouveau plan. ■ **Propos recueillis par Pascal Nguyen**

Prévalence

Nombre de cas enregistrés dans la population à un temps T.

Apprentis chercheurs

Créé en 2004, ce dispositif vise à promouvoir la recherche scientifique. Une quinzaine d'instituts de recherche accueillent et encadrent des collégiens et lycéens qui, tout au long de l'année, mènent un projet de recherche.

* À paraître

www.drogues.gouv.fr
www.inserm.fr
www.aviesan.fr

Obésité, le premier combat

ENJEU ■ **D'HIER**



© COLL. FAMILLE TRÉMOIÈRES

Jean Trémolières, directeur de l'unité 1 Nutrition et diététique humaine et André Huot, responsable de la gestion du matériel (années 1970)

(INH), en 1941, une pénurie alimentaire provoquée par la guerre frappait le pays. Vingt-trois ans plus tard, lorsque l'Inserm, issue de la transformation de l'INH, voit le jour, le paysage a changé et il s'accompagne déjà « d'une grande sensibilisation du monde de la recherche au problème de l'obésité », déclare Raymond Bazin (☛). À 64 ans, le chercheur se souvient de ses premiers pas dans l'unité de recherche 1 Nutrition et diététique humaine du tout nouvel organisme. Dirigé par Jean Trémolières, l'un des fondateurs de l'école nutritionnelle française, ce laboratoire a très vite développé deux modèles de rats pour l'obésité. « L'un, créé sur place, était un modèle nutritionnel, souligne le chercheur. L'obésité était déclenchée par un régime riche en graisse. »

Ce fut la thématique de recherche de la première unité de l'Inserm. Et depuis cinquante ans, la nutrition est restée au cœur des préoccupations de l'Institut. Dans les années 1960, l'obésité n'était qu'un phénomène localisé outre-Atlantique. Mais en ce début de XXI^e siècle, elle est devenue l'une des problématiques majeures de santé publique en Europe. Pour lancer cette série d'articles qui, tout au long de l'année, célèbreront le demi-siècle de l'Inserm, la nutrition s'imposait donc avec les témoignages de chercheurs d'hier et d'aujourd'hui qui évoquent l'évolution des savoirs.

Quant au second, il s'agit des rats Zucker, chez qui une modification génétique spontanée avait entraîné un fort embonpoint et une résistance à l'insuline, un phénomène impliqué dans le diabète de type 2, lié, en partie, à l'obésité*. Plus tard, on découvrira que la mutation touche le gène du récepteur de la leptine, l'hormone responsable de la sensation de satiété. Installée dans l'enceinte de l'hôpital parisien Bichat, cette unité 1 disposait de lits d'hospitalisation, pour « accueillir des jeunes filles anorexiques et des femmes obèses, évoque Raymond Bazin. Ces dernières étaient soumises à un régime très restrictif, de 220 calories par jour, hyperprotéiné et complété en vitamines et sels minéraux. La sévérité de leur état le commandait. » À cet aspect clinique s'ajoutait une thématique en gastro-entérologie, surtout centrée sur l'étude du pancréas. C'est sur cet organe que porte la thèse de

Raymond Bazin. « Au début des années 1970, on savait que, face à un régime riche en glucides, le pancréas s'adapte en produisant plus d'amylase, l'enzyme qui dégrade l'amidon. Il en va de même face à un régime riche en graisse : le pancréas sécrète plus de lipase, pour dégrader les lipides et, face à un régime hyperprotéiné, trypsin et chymotrypsine - les enzymes digestives des protéines - sont synthétisées en plus grande quantité. » Mais par quel messenger moléculaire le pancréas est-il prévenu de modifier sa production enzymatique ? « Nous avons alors mis en évidence qu'une perfusion de glucose provoquait les mêmes résultats qu'un régime hyperglucidique. Idem avec les corps cétoniques, stade ultime de dégradation des acides gras, qui entraînaient la même augmentation de production de la lipase pancréatique qu'un régime riche en graisse ! Mais nous ne pouvions pas aller plus loin dans nos réflexions, souligne Raymond Bazin. À l'époque, on ne savait pas encore que les nutriments, par une sorte de boucle rétroactive, pouvaient réguler l'expression de certains gènes, dont ceux impliqués dans leur propre métabolisme ! » Et c'est cette découverte fondamentale faite dans les années 1990 qui gouverne depuis l'orientation des recherches en nutrition.

☛ Raymond Bazin : Institut thématique multi-organisme Circulation, métabolisme, nutrition (Aviesan)

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

Raymond Bazin



• Membre de l'ancienne unité 1 Nutrition, créée en 1964

Qu'est-ce qui a motivé vos recherches en nutrition ?

« Au cours d'un certificat de nutrition, choisi pour ma maîtrise, j'ai réalisé l'importance de cette thématique, du fait de la

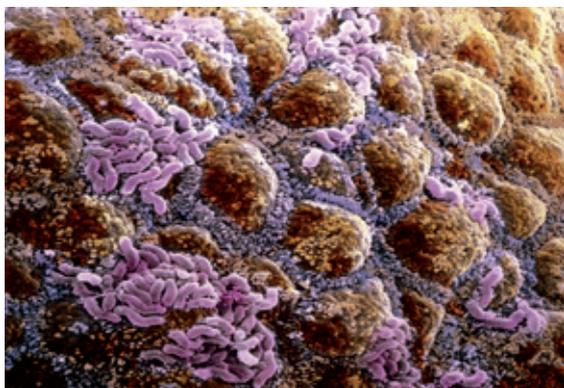
coexistence dans le monde des maladies de dénutrition, comme le rachitisme, et des maladies de pléthore, tels l'obésité et le diabète. »

de l'Inserm

15%

C'est la prévalence de l'obésité chez les adultes en France d'après l'enquête ObEpi 2012.

ENJEU D'AUJOURD'HUI



© MOTTA & CARPINI/UNIV. LA SAPIENZA, ROMA/SP/PHANIE

Observation en microscopie électronique à balayage des bactéries qui colonisent le côlon.

La lutte contre l'obésité, qui touche maintenant la France et l'Europe, se fait désormais au plan moléculaire. « D'une exploration macroscopique, la recherche est passée à une approche mécanistique, à l'échelle de la régulation génique », remarque Raymond Bazin. C'est ainsi que Jean-François Landrier (✉), à Marseille, s'interroge sur l'effet des micronutriments lipophiles (vitamines A, D, E et caroténoïdes) sur la biologie du tissu adipeux. Quelle est l'activité biologique de ces molécules, stockées dans les adipocytes, les cellules grasses ? Ont-elles un effet préventif contre l'excès de corpulence ?

« Depuis plusieurs années, on sait qu'il existe une corrélation inverse entre la concentration plasmatique de ces molécules et la prévalence de l'obésité et de l'insulinorésistance : plus leur taux est bas, plus il y a de risque d'être obèse. Mais ce n'est qu'une corrélation, sans causalité entre les deux événements », reprend le jeune chercheur marseillais. Ce dernier a ainsi décidé de voir ce qu'il en était *in vitro*. « Nous avons traité des adipocytes isolés avec différentes concentrations de micronutriments. Et observé qu'ils ont un effet sur l'expression de gènes codant pour certaines protéines, comme les cytokines (♀) qui favorisent la mise en place de la résistance à l'insuline. Ainsi, la vitamine D réduit la réponse inflammatoire et restaure le stockage du glucose dans les adipocytes. » Depuis, il s'intéresse au rôle de cette vitamine sécrétée naturellement sous l'action de la lumière du soleil, chez des souris soumises à un régime riche en graisse. Une autre piste prometteuse réside peut-être dans l'ensemble des bactéries - microbiote - qui peuplent notre tube digestif. Des modifications de cette flore intestinale sont en effet impliquées dans le développement de l'obésité. « Cependant, on ne sait pas encore comment la manipuler à bon escient », nuance Raymond Bazin. Face à l'enjeu que présente la lutte contre l'obésité, le mot d'ordre est à la transdisciplinarité. « Il y a cinquante ans, ceux qui s'intéressaient à la biologie du tissu adipeux ne se souciaient pas d'épidémiologie, et encore moins d'imagerie métabolique, très peu développée à l'époque », se souvient Raymond Bazin. L'apport complémentaire de ces disciplines permet aujourd'hui une vision plus globale de la nutrition et de ses pathologies. Demain l'union des forces fera peut-être la différence ? ■

Qu'est-ce qui motive vos recherches en nutrition ?



Membre de l'unité 866 Lipides, nutrition, cancer

Jean-François Landrier

© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

« Revisiter la nutrition, que l'on sait depuis des millénaires être la base d'une "bonne santé" est passionnant. L'approche en biologie moléculaire permet de décrypter les mécanismes d'action des nutriments et des micronutriments. L'occasion de fournir des éléments factuels pour développer le concept de prévention nutritionnelle. »

♀ Cytokine

Molécule de médiation cellulaire synthétisée par les cellules du système immunitaire

✉ Jean-François Landrier : unité 1062 Inserm/Inra - Aix-Marseille Université, Nutrition, obésité et risque thrombotique

■ A. Cotillard et al. *Nature*, 29 août 2013 ; 500 (7464) : 585-8

■ J. Marcotorchino et al. *Molecular Nutrition & Food Research*, décembre 2012 ; 56 (12) : 1771-82

www.inserm.fr/50-ans

REPÈRES

1960-1980 Mise en évidence d'une forte corrélation entre nutrition, cancers et pathologies cardiovasculaires

1995 Découverte de la leptine, hormone régulant la sensation de satiété

1996 Mise en évidence que les nutriments régulent l'expression de gènes, dont certains gouvernent leur propre métabolisme

2004 Première publication sur le rôle du microbiote intestinal dans le stockage des graisses

Rubrique réalisée par Julie Coquart

● **UNIVERSITÉ OUVERTE**
Biomatériaux pour la santé : l'homme réparé, régénéré, reconstruit

avec Emmanuel Pauthe (université de Cergy- Pontoise, responsable de l'équipe de recherche en biomatériaux du laboratoire ERRMECe)

La biomédecine propose aujourd'hui - à l'interface entre la biologie, la médecine et l'ingénierie - des dispositifs médicaux sur mesure pour l'homme de demain.

→ 6 février, 18 à 20 heures

Site universitaire des Chênes 1
Cergy-Pontoise

Tarifs et réservations sur :

 universiteouverte.u-cergy.fr

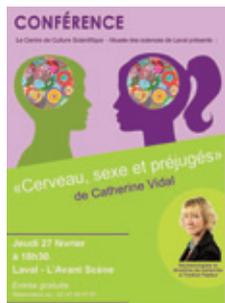
● **Pourquoi jouons-nous ?**

Anthropologues, phoniatre, chanteur, neuroscientifiques, concepteur de jeux décryptent ce qui se joue dans le jeu. Un cycle de 5 conférences

→ les mardis 14, 21 et 28 janvier, 4 et 11 février, à 19 heures

Cité des sciences et de l'industrie,
Paris 19^e

 www.cite-sciences.fr



● **Cerveau, sexe et préjugés***

avec Catherine Vidal (Institut Pasteur, et membre du conseil scientifique de la mission pour la place des femmes au CNRS) Pour comprendre le rôle de la biologie, mais aussi l'influence

de l'environnement social et culturel dans la construction de nos identités de femmes et d'hommes

* Expo Scientifiques en tous genres (S&S n°17, p. 49)

→ 27 février, à 18 h 30

L'Avant Scène, Laval (53)

(entrée gratuite, réserver au 02 43 49 47 81)

 www.ccsti-laval.org

● **SANTÉ EN QUESTIONS**
Lutter contre le cancer : quels nouveaux espoirs

→ 6 février, à 19 heures

Cité des sciences et de l'industrie,
Paris 19^e, en duplex avec le Centre
Sciences à Tours

 www.inserm.fr



Au cœur du vivant, 50 ans de l'Inserm



© FRANÇOIS GIUNET/INSERM

Pascal Griset et Jean-François Picard, tous deux historiens spécialisés dans l'histoire des institutions scientifiques, pour le premier, et dans celle de la recherche médicale française au XX^e siècle*, pour le second, reviennent, dans cet

ouvrage, sur cinquante ans de recherche médicale et de structuration institutionnelle à l'Inserm. Deux regards qui se croisent et se complètent dans un ouvrage riche, précis et magnifiquement illustré par des photos d'archives.



→ **Au cœur du vivant, 50 ans de l'Inserm**
Pascal Griset, Jean-François Picard

Editions du Cherche-Midi,
janvier 2014, 208 p.

* Voir p. 48

L'Inserm souffle cette année ses 50 bougies et un livre n'était pas de trop pour célébrer l'événement. Un ouvrage ambitieux, qui commence par un panorama de la construction de l'Inserm en tant qu'institution, depuis sa création, en 1964, à partir de l'Institut national d'hygiène, jusqu'à son rôle fédérateur au sein de l'alliance Aviesan dès 2009, au fil de ses directeurs qui se sont succédé et y ont laissé leur marque. Pour l'auteur Pascal Griset, qui s'est particulièrement chargé de ces questions, « il était intéressant de comprendre que l'Inserm part de loin. Au départ, c'était une structure toute petite, dont la cohésion et la légitimité étaient à faire et qui a d'abord connu, par les divers acteurs et cultures qui la composaient, une certaine difficulté à mettre en place un système de recherche rationnel, rappelle l'historien. Longtemps dans une démarche d'affirmation vis-à-vis des autres institutions de recherche du domaine, l'Inserm a peu à peu surmonté ces

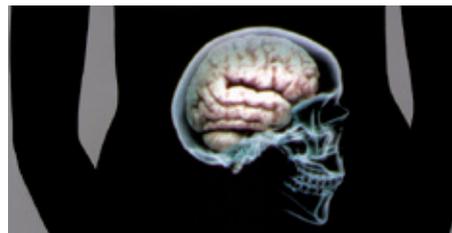
Le ventre, notre deuxième cerveau

Co-production Inserm/Scientifilm/Arte, réalisation : Cécile Denjean

Que savons-nous réellement de notre ventre, ce deuxième cerveau bourré de neurones, que les scientifiques commencent à peine à explorer ? Les chercheurs nantais de l'Institut des maladies de l'appareil digestif se sont fortement impliqués dans cette réalisation.

→ 31 janvier, 22h20 sur Arte

 www.arte.tv



© SCIENTIFILM



difficultés, gagné en légitimité, jusqu'à s'imposer récemment comme un moteur de collaboration avec les autres organismes de recherche grâce à Aviesan. » Les auteurs reviennent ensuite sur les domaines et les événements de la recherche médicale (immunologie, neurosciences, sida...) qui ont, au fil du temps, amené l'Institut à se structurer. Jean-François Picard retient plus particulièrement la révolution de la biologie moléculaire des années 1960 : « Voilà une des premières grandes réussites de l'Inserm, souligne-t-il. L'organisme a su développer cette recherche fondamentale qui a bouleversé la médecine du XX^e siècle et qui a permis l'essor de l'immunologie et de la génomique. » Au travers de coupures de presse ou de photos d'époque, le lecteur revit la première greffe de cordon ombilical en 1986, le premier succès mondial de la thérapie génique en 2000... On comprend aussi le rôle de l'épidémie de sida dans la structuration même de l'Institut au début des années 1980. « Elle a permis de sonner l'alarme et d'accélérer la prise de conscience qu'une réorganisation de la recherche était nécessaire, que l'Inserm devait davantage travailler en collaboration avec les autres organismes publics », estime Jean-François Picard. Autre point auquel les auteurs se sont attachés : le rôle précurseur de l'Institut dans les relations entre recherche

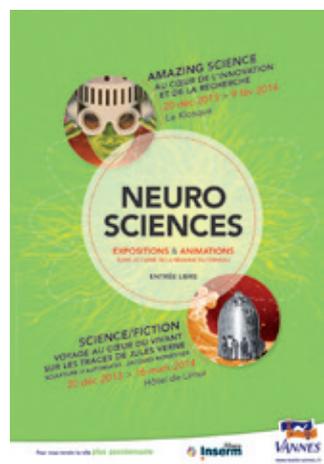
“ La révolution de la biologie moléculaire : une des premières réussites de l'Inserm ,”

et société. Pascal Griset qualifie ainsi les expertises collectives de « belle réussite qui lui permet, depuis le début des années 1990, d'être un interlocuteur pluridisciplinaire et indépendant du gouvernement sur des questions de santé publique ». Quant aux relations avec les associations de malades, il les considère comme « une réelle avancée, d'autant que cela n'avait rien d'évident à l'origine, ajoute-t-il. Il a fallu effectuer un vrai travail sur la culture même des chercheurs pour qu'ils soient en mesure de dialoguer et de travailler réellement avec les associations. » Au final, voici un « livre anniversaire » au texte rigoureux et riche d'enseignement qui permettra aux lecteurs avertis, comme aux novices, de mieux comprendre les enjeux actuels de la recherche à l'Inserm et, de manière plus générale, en France. ■

Aude Védrines

 www.histrecmed.fr
Site co-édité par Jean-François Picard et Karine Gay, sur l'histoire de la recherche médicale et en santé publique dans la France du XX^e siècle

EXPOSITION



● **NEUROSCIENCES À VANNES AUTOUR DES EXPOSITIONS DE L'INSERM**
● **Science/fiction : voyage au cœur du vivant ...sur les traces de Jules Verne** et rencontre avec les automates du sculpteur Jacques Monestier
→ 20 décembre - 16 mars
Hôtel de Limur

 www.mairie-vannes.fr

● **Amazing Science**
Inserm/CEA
Au cœur de l'innovation et de la recherche

et rencontre avec un robot qui invite à communiquer avec lui
→ 20 décembre - 9 février

Le Kiosque

Ateliers, spectacles, débat burlesque, les scolaires sont les bienvenus ! Renseignements, réservations au 02 97 01 60 42

 www.tourisme-vannes.com

EN TOURNÉE

Science Tour



Pour célébrer ses « 50 ans », l'Inserm s'associe au Science Tour* pour faire connaître dans la France entière ses travaux et ses chercheurs.

Une grande campagne de science participative, citoyenne et collaborative !

→ Premières étapes le 11 mars à Vannes et le 15 mars à Lyon

* Voir S&S n° 15, Bloc-notes p. 47

 www.inserm.fr/50-ans

L'histoire de l'Inserm en un clic



Suzy Mouchet
artisan
de la mémoire
de l'Inserm

© FRANÇOIS GUÉNÉ/INSERM

Après le livre, à l'occasion de ses 50 ans, l'Inserm se dote d'un site flambant neuf sur son histoire. Au programme : retracer l'évolution de l'Institut au travers des femmes et des hommes qui y ont participé. Sa rédactrice en chef, Suzy Mouchet, ancienne directrice de l'information et de la communication à l'Inserm, qui s'est vu confier la mission « histoire » au début des années 2000, revient sur la genèse de ce site.

Science&Santé : **Pouvez-vous nous rappeler comment est né ce site ?**

Suzy Mouchet : Au tout début des années 2000, j'ai croisé l'historien Jean-François Picard, ingénieur de recherche au CNRS, qui travaillait depuis plusieurs années sur la recherche médicale en France au XX^e siècle et projetait de publier un ouvrage sur ce sujet.

par le sujet m'ont accompagnée, dont Véronique Fafeur, de l'Institut de biologie de Lille, qui m'assiste depuis 2012. Il nous est apparu évident, après toutes ces années, qu'il fallait reconfigurer ce premier site afin d'en faire un des outils du lancement des « 50 ans de l'Inserm » : une nouvelle interface, davantage de contenus, toujours

“ Biographies, lieux et domaines de recherche : trois portes d'entrée pour ce nouveau site „

simples à comprendre, et surtout, une refonte graphique qui témoigne du même dynamisme voulu pour le site Inserm.

S&S : Et que peut-on y trouver de nouveau?

S. M. : Tout d'abord, nous avons retravaillé les biographies du site initial et en avons rédigé de nouvelles : plus de 160 sont aujourd'hui disponibles, accompagnées d'une présentation accessible des travaux menés par ces personnalités. Ensuite, et c'est nouveau, nous avons recensé dans toute la France les différents lieux de recherche de l'Inserm, présents surtout au sein des hôpitaux et des universités. Désormais, le site propose trois entrées possibles au visiteur - personnes, lieux et domaines de recherche -, ce qui montre que l'histoire

une série d'interviews de personnalités marquantes de l'histoire de l'Inserm et en avons fait un livre*. En parallèle, en 2004, nous avons lancé le premier site, avec pour objectifs de rappeler l'histoire factuelle de l'Inserm, de rédiger les biographies des personnalités, principalement directeurs d'unité, qui ont contribué à son évolution, et de constituer ainsi une vraie base de données. Heureusement, des chercheurs passionnés

* **La métamorphose de la médecine**
Jean-François Picard, Suzy Mouchet.
PUF, Coll. Science, histoire et société, 2009, 272 p., 26,50 €

Pierre Chambon, explorateur du vivant

Co-production Inserm/Bix Films, réalisation : Aymeric Jeay



Projection et débat avec la participation de Pierre Chambon et Jean-Marc Egly, chercheurs à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (Strasbourg), du réalisateur et d'un producteur de Bix Films

→ 11 février, à 19 h 30
Scam, Paris 8^e

www.idf.inserm.fr
www.bixfilms.fr

Mémoire/S

Reportages, expériences, images, jeux-vidéos et de plateaux pour découvrir en s'amusant le fonctionnement du cerveau, les différents types de mémoire, les différents types de mémoire, les différentes anomalies de la mémoire, la mémoire chez d'autres animaux, la mémoire informatique.

→ jusqu'au 7 mars 2014

La Rotonde, CCSTI de Saint-Étienne

Renseignements et réservation (groupes, scolaires) au 04 77 42 02 78

www.ccsti-larotonde.com



© GUY DUBREUIL

de l'Institut a été marquée par des écoles ancrées dans des lieux et rattachées à de grands chercheurs, telle que celle d'hématologie à l'hôpital Saint-Louis avec Jean Bernard, ou encore celle de néphrologie à Necker avec Jean Hamburger et Pierre Royer. Enfin, il est aussi plus attractif. Grâce au concours des archives de l'Inserm, de la banque d'images Serimedis et du service Web, ce nouveau site laisse une grande place aux photos d'hier et d'aujourd'hui.

S&S : Les contenus semblent à la fois simples et précis, tout le monde peut y trouver son bonheur ?

S. M. : Oui. Nous avons fait en sorte que le chercheur le plus spécialisé puisse y découvrir l'information qu'il souhaite, tout autant que le grand public. Ces biographies en ligne sont utilisées par des scientifiques, des journalistes, mais aussi par des étudiants.

S&S : Et comment va-t-il évoluer ?

S. M. : Dès à présent, nous devons compléter la présentation des lieux de recherche, qui n'est pas encore achevée et dont l'histoire demande beaucoup de travail. Puis, il nous faut alimenter ce site avec de nouvelles biographies, sachant que l'Inserm a compté près d'un millier de directrices et directeurs d'unités. Enfin, nous continuerons à l'enrichir et à l'illustrer en prenant en compte les ressources images et vidéos. ■

Propos recueillis par Aude Védrières

 www.histoire.inserm.fr

PÉDAGOGIE

● MOOC

L'université numérique et gratuite !

Concepts et méthodes en épidémiologie

avec Arnaud Fontanet (Cnam/Institut Pasteur)

Surveiller les maladies, mener les enquêtes en population pour identifier leurs causes (comportements, expositions environnementales, facteurs génétiques) : c'est le rôle de l'épidémiologie dont ce Massive Open Online Course enseigne les principes et méthodes.



→ S'inscrire sur

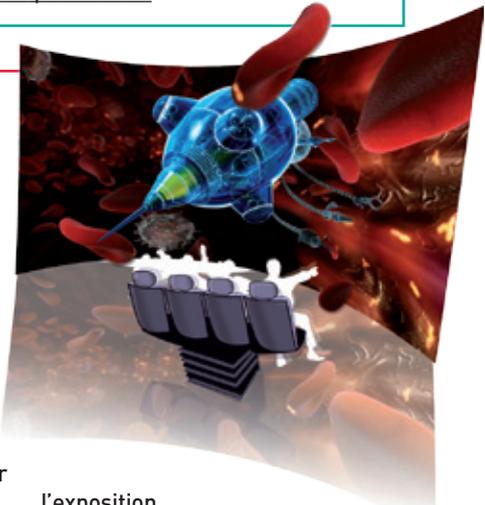
www.france-universite-numerique-mooc.fr

CINÉMA

Virus Attack

réalisé en partenariat avec l'Inserm

Propulsés à l'intérieur du corps humain par un simulateur dans le sillage d'un drone miniaturisé, le NRV, nano-médicament découvert par l'Inserm, vous pourrez traverser le tissu musculaire, déambuler dans le système digestif, frayer avec les globules blancs pour enrayer le virus imaginaire HYPNOS D44, responsable de la maladie du sommeil ! Avec les images et les recherches de l'Inserm pour comprendre le fonctionnement de l'organisme humain. À voir aussi,



l'exposition interactive *Les architectes du vivant : des cellules à tout faire*

→ À partir de février 2014 Futuroscope de Poitiers, Cinéma Dynamique 2

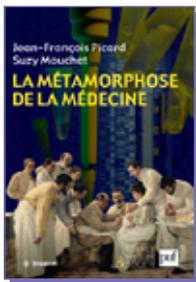


www.futuroscope.com

© NAVADE/INSERM/FUTUROSCOPE

DÉBATS

● RENCONTRE AVEC SUZY MOUCHET * ET JEAN-FRANÇOIS PICARD



auteurs de l'ouvrage *La métamorphose de la médecine* (Puf, 2009)

* Voir ci-dessus

→ 6 février, à 19 heures Bibliothèque Hélène-Berr, Paris 12^e

Un partenariat Paris Bibliothèques/Inserm

 www.idf.inserm.fr
equipement.paris.fr

COLLOQUE

MUSIQUE, SCIENCES ET SANTÉ, ACCORD MAJEUR

organisé par la Sacem, en partenariat avec Musique et Santé

« De la musicothérapie à la recherche fondamentale », « Quelle place pour la musique dans la santé publique ? », des tables rondes où médecins, experts, créateurs et artistes échangeront sur ces pratiques encore méconnues du public.

Projection du film *La mélodie d'Alzheimer*, réalisé par Anne Bramard-Blagny et Julia Blagny

→ 11 février, à 16 heures Sacem, Neuilly-sur-Seine



www.musique-sante.org

CONCOURS

FameLab, pour partager sa passion des sciences

Chercheur ou ingénieur passionné par votre travail, tentez votre chance au concours international *FameLab*, pour la première fois en France, en partenariat avec l'Inserm. Votre exposé de 3 minutes, en public, sera jugé selon le contenu, la clarté et le charisme !

→ Inscriptions en ligne jusqu'au 28 février famelab@britishcouncil.fr

Conditions et calendrier sur :



www.britishcouncil.fr/famelab

FORUM

Forum Top métier 92

Lycéens et collégiens pourront trouver toutes les informations sur les métiers de la recherche. À voir, l'expo *Les architectes du vivant, des cellules à tout faire* (Inserm/Les Petits Débrouillards)

→ 30 janvier - 1^{er} février CNIT Paris-La Défense



topmetier.hauts-de-seine.net



Charcot, une vie avec l'image
Catherine Bouchara

octobre 2013, éditions Philippe Rey, 240 p., 39 €

Qu'il soit à l'hôpital, dans son cabinet, ou en voyage à travers le monde, ce médecin célèbre, qui eut Freud pour élève, examine et pense, crayon à la main. L'image – dessins, tableaux graphiques, croquis, planches d'instantanés – soutient ses diagnostics et appuie son regard clinique face à ses élèves et confrères venus du monde entier l'écouter.



Les 50 innovations qui vont bouleverser notre vie d'ici 2050
Eric de Riedmatten

octobre 2013, L'Archipel, 304 p., 22 €

Comment vivrons-nous d'ici 2050 ? Pourra-t-on recouvrer la vue, se faire opérer à distance, s'offrir une peau de bébé grâce à des algues rares, se soigner à partir de cellules médicamenteuses ? Les espoirs sont permis puisque tout est presque déjà possible... Des projections dans l'avenir validées par les scientifiques.



Le chercheur et la souris
Georges Chapouthier, Françoise Tristani-Potteaux

novembre 2013, CNRS Éditions, 208 p., 22 €

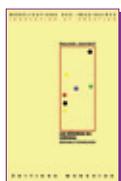
Françoise Tristani-Potteaux, spécialiste de la communication scientifique, raconte le parcours de Georges Chapouthier, neurobiologiste et philosophe, qui a vécu la difficile contradiction des chercheurs en biologie qui peuvent, tout en aimant les animaux, les utiliser pour faire progresser les connaissances scientifiques et médicales.



Sur les épaules de Darwin
Je t'offrirai des spectacles admirables (vol. 2)
Jean Claude Ameisen

novembre 2013, Les liens qui libèrent/France Inter, 448 p., 22,50 €

Un voyage à travers le temps et l'espace, pour découvrir l'univers qui nous entoure et qui nous a fabriqués.



Les rêveries du cerveau : émotions et technologies
Roland Jouvent

novembre 2013, Manucius, 50 p., 4 €

L'auteur, psychiatre, ancien directeur d'unité au CNRS, explique que le cerveau humain dispose de structures essentielles pour satisfaire des besoins et survivre. Il démontre aussi que l'imaginaire n'est pas un substitut du réel mais un préalable nécessaire à toute action.



Le cerveau mélomane
Emmanuel Bigand (sous la dir.)

novembre 2013, Belin, coll. Cerveau & Psycho, 200 p., 21 €

Du pouvoir de la musique, et de son effet thérapeutique sur le cerveau...



Stratégies de publication scientifique
Patricia Volland-Nail

octobre 2013, Quae, 221 p., **Gratuit**

Publish or perish ! Mais que publier, où, quand, comment, et avec qui ? Ce livre électronique aidera le chercheur à s'y retrouver dans le monde complexe et mouvant de la publication scientifique.



Les organes de mon corps
Laurent Degos, illus. de Sophie Jansem

décembre 2013, Le Pommier, 64 p., 8,90 €

La maman de Marie et Vincent attend un bébé, c'est le moment d'enquêter sur la façon dont on les fabrique ! Et sur le fonctionnement des organes. Découvertes et réponses avec l'aide de l'oncle biologiste toujours accompagné de sa souris Denise...



Troubles de la personnalité borderline à l'adolescence
Maurice Corcos, Alexandra Pham-Scottez, Mario Speranza

décembre 2013, Dunod, coll. Psychothérapies, 496 p., 38 €

Le trouble de la personnalité *borderline* touche environ 2 % de la population générale et de 15 à 25 % de l'ensemble des patients consultant en psychiatrie. Le tableau clinique débute à l'adolescence, souvent par des actes et des épisodes violents (automutilations, tentatives de suicide, conduites impulsives, addictions...). Ouvrage confronte les résultats du réseau de recherche mis en place par les auteurs aux connaissances actuelles sur ce trouble.



Les naufragés de l'intelligence
Paroles et trajectoires de personnes désignées comme « handicapées mentales »
Nicole Diederich

décembre 2013, La Découverte, 216 p., 20 €

L'auteur, sociologue, a conduit une importante enquête en donnant la parole à des jeunes qualifiés de « handicapés mentaux », à leur entourage familial et éducatif, à leurs employeurs et collègues. Le livre, déjà référence essentielle pour de nombreux travailleurs sociaux, ici actualisé, met au jour les différents problèmes auxquels ces jeunes ont dû faire face pour tenter de devenir « comme tout le monde ».



Devenir adulte
Chances et difficultés
Marie-Rose Moro (dir.), en partenariat avec la Maison de Solenn

janvier 2014, Armand Colin, coll. Regards psy, 224 p., 20,90 €

Des spécialistes de l'adolescence, psychanalystes, pédopsychiatres, psychologues et anthropologues partagent leurs savoirs cliniques et leurs expériences sur le passage à l'âge adulte d'adolescents vulnérables.

Rubrique réalisée par Maryse Cournut

Société
des
Neurosciences



EN EUROPE ET DANS PLUS DE 30 VILLES EN FRANCE

Semaine du Cerveau

10-16 mars 2014

EXPOSITIONS

CINÉ-DÉBATS

CAFÉ SCIENCES

CONFÉRENCES

ATELIERS

ANIMATIONS SCOLAIRES

RENCONTRES

VENEZ DÉCOUVRIR
LE CERVEAU !

MANIFESTATION GRAND PUBLIC - ACCÈS LIBRE ET GRATUIT

www.semaineducerveau.fr



Cerveau & Psycho

Un nouveau regard sur le vivant



Il y a 50 ans, un organisme de recherche, l'Inserm, est créé pour répondre aux nouveaux défis des sciences médicales en développant les recherches fondamentale et clinique. À l'occasion de cet anniversaire, découvrez *Au cœur du vivant*, un bel ouvrage illustré qui retrace les grandes étapes de la construction de cet institut atypique et permet de mesurer l'ampleur des découvertes qui ont radicalement changé notre regard sur le vivant. Un voyage passionnant au cœur de la science avec, en fil rouge, les grandes avancées biomédicales des cinquante dernières années en immunologie, neurosciences, cancérologie, épidémiologie, génétique...

À retrouver en librairie à partir du 30 janvier 2014

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

cherche
midi

 **Inserm**

101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
www.inserm.fr

MAGAZINE GRATUIT
NE PEUT ÊTRE VENDU