



INSERM Midi-Pyrénées

Une histoire, des Hommes
Au cœur de la vie

Focus Plan Cancer Régional

Dans le domaine du cancer, la Région soutient des actions de recherche, innovation, transfert de technologies et formation des acteurs afin de créer des emplois, garantir une articulation efficace avec les partenaires et les différentes initiatives régionales, interrégionales, nationales ou européennes.

Ainsi, sur la période 2006-2010, la Région a soutenu la recherche sur ce domaine à hauteur de 30 M€.

Afin d'intensifier l'effort, la Région a décidé de mettre en place un Plan Cancer Régional

Ce Plan ambitieux, de plus de 32 M€ sur la période 2011-2014, se décline en 5 axes :

- Renforcer la recherche publique et les partenariats,
- Compléter et structurer l'offre de transfert de technologies,
- Favoriser le développement d'entreprises régionales autour de la problématique Cancer,
- Valoriser la formation initiale et professionnelle,
- Création d'une gouvernance du Cancéropôle.

Action Région recherche médicale

La Région intervient de façon substantielle sur le domaine de la recherche bio-médicale comme l'attestent les chiffres.

En effet, la Région a soutenu 47 projets de recherche médicale depuis 2006 pour un montant de près de 5,5 M€.

Prévention par l'alimentation

Sur le champ d'action prévention, la Région a mis en place l'appel à projets sectoriel « Santé-Alimentation » EPICURE destiné à soutenir des projets collaboratifs portés par une entreprise régionale et des laboratoires publics de recherche.

En outre, sur le champ prévention des pathologies par l'alimentation, il convient d'évoquer le soutien annuel de la Région sur le programme Label Attitude qui permet la mise en place d'un repas par semaine pour chaque lycéen composé de produits SIQO (Signes d'identification de la Qualité et de l'Origine) dont une majeure partie issu de l'agriculture biologique. 90 000 lycéens bénéficient chaque année de cette action soit 3 millions de repas servis.



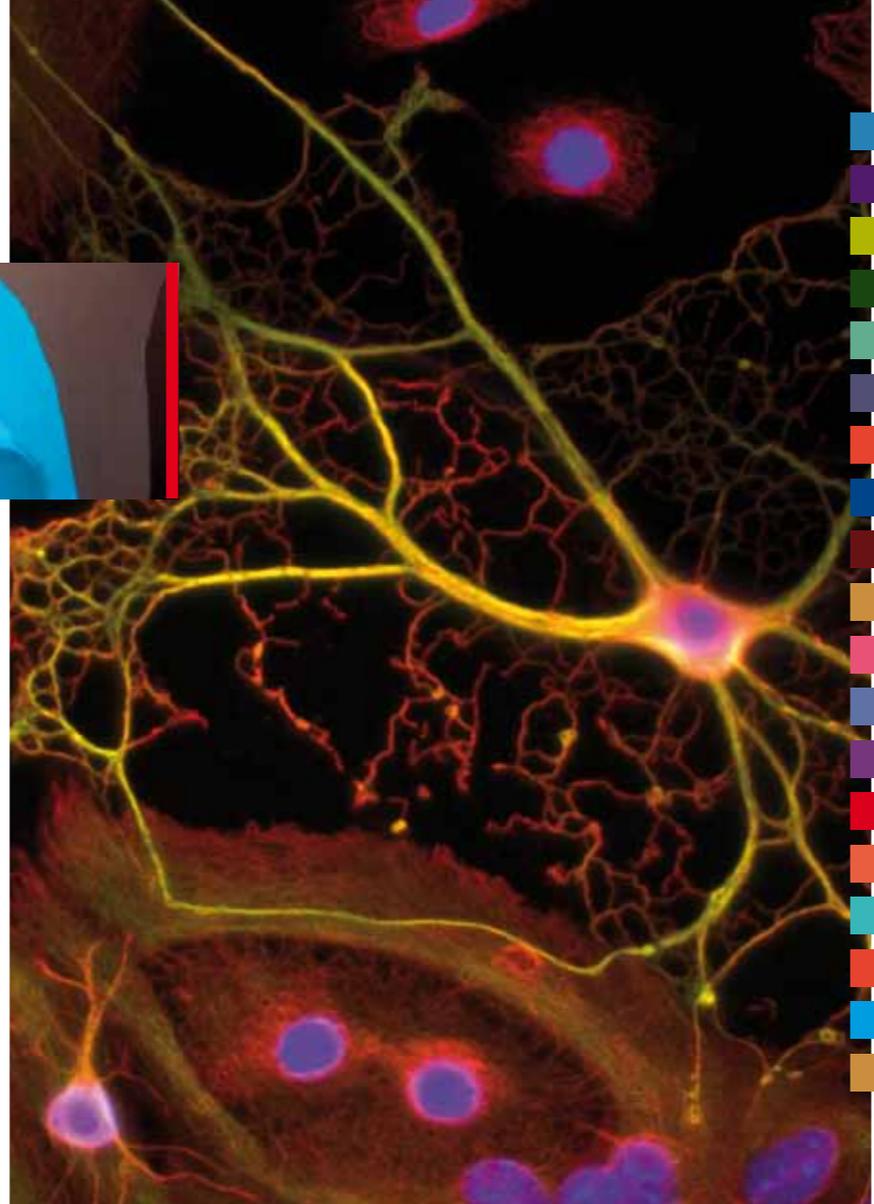
Santé et territoire

Avec 327 médecins en activité régulière pour 100 000 habitants, Midi-Pyrénées semble plutôt bien dotée en comparaison de la moyenne nationale située à 309 en moyenne.

En revanche, une analyse plus poussée révèle une grande inégalité de répartition sur le territoire.

Ainsi, la Région a participé au financement du projet de création de 16 maisons de santé pluridisciplinaire avec l'Etat à hauteur de près de 1,5 M€. Ces maisons réunissent des professionnels de santé médicaux et paramédicaux autour d'une stratégie de soins et de prévention répondant aux besoins des territoires.

En 2011, la Région a décidé d'élargir son intervention à la mise en place de pôles de santé et des centres de santé renforçant encore la dynamique de maillage territorial et de prévention.



L'Inserm en Midi-Pyrénées - Mireille Blanc	P 4/5
30 ans de parcours - Pierre Celsis	P 6/7
L'aventure de la thérapie cellulaire - Jérôme Roncalli	P 8/9
Profession enquêteur - Jean-Bernard Ruidavets	P 10/11
Enseignant le jour, chercheur la nuit - Philippe Valet	P 12/13
La recherche, un art comme les autres - Louis Casteilla	P 14/15
Biologiste en liberté - Chloé Rancoule	P 17
Darwin et les cancers - Jean-Sébastien Hoffman	P 18/19
La curiosité comme guide - Sandrine Andrieu	P 20/21
Le sens du risque médical - Lucette Pelletier	P 22/23
La recherche clinique à l'épreuve de la Société - Olivier Rascol	P 24/25
Médecin par raison, chercheur par passion - Pierre Brousset	P 26/27
Chercheur et entrepreneur - Rémy Burcelin	P 28/29
L'effet papillon - Nathalie Vergnolle	P 30/31
Heureux qui comme Ulysse - Pierre Cordelier	P 32/33
Chercheur international - Joost Van Meerwijk	P 34/35
Une vétérinaire dans la recherche - Yara Barreira	P 36
L'histoire d'un test diagnostique - Guy Serre	P 38/39

Édito

L'Inserm...

Du laboratoire au patient

« Mener la recherche du laboratoire au lit du patient », credo de l'Inserm, est, chaque jour qui passe, appliqué par plus de 1200 personnes en Midi-Pyrénées. Chaque équipe de recherche de l'Inserm mène des combats contre des affections aussi variées que l'asthme, le diabète, les AVC, le cancer ou des maladies génétiques rares. Arrivée au terme de ma carrière, je suis convaincue que l'Inserm a su capitaliser et faire fructifier la confiance que l'on avait placée en lui. C'est désormais à vous lecteur, citoyen, entrepreneur, patient, d'en juger.

Ce livret rendu possible grâce à la participation de l'Europe, retrace l'histoire de quelques thématiques de recherche phares que l'Inserm soutient depuis plusieurs années dans la région. Mon souhait serait qu'il contribue, selon des valeurs qui me sont chères, à mieux vous informer sur ce bien public qu'est la recherche médicale.

Comme tout parcours, faute de pouvoir en décrire toutes les étapes, nous avons choisi de le retracer à l'aide de quelques balises.

Bien sûr, cet ouvrage n'est pas exhaustif; bien sûr, beaucoup de résultats de recherche demeureront mal connus et bien d'autres, malgré un travail de qualité, ne verront jamais le jour. Mais il en va dans la recherche comme des échecs dans la vie, ils ont aidé à construire tout ce qu'il y a autour. Comme pourront en témoigner ses auteurs, c'est un métier d'obstination, de passion, d'engagement et d'investissement sans forcément en attendre un retour. Mais un succès, un seul véritable succès, grand ou petit, fait avancer la connaissance et peut contribuer à améliorer la santé des patients. Cela n'a pas de prix, mais une valeur inestimable.

Tout comme ces balises, jalons de notre histoire commune, il a fallu choisir une personne pour incarner chaque découverte, alors qu'aujourd'hui, du fait d'une recherche de plus en plus complexe, rien ne peut avancer sans un réel travail d'équipe. C'est à l'ensemble de ces acteurs que ce livret rend un hommage bien mérité.

Pour mener à bien ses missions, l'Inserm a su s'entourer. Depuis 12 ans tous nos laboratoires sont mixtes avec l'Université Paul Sabatier et nous travaillons en collaboration très étroite avec le CHU de Toulouse. Depuis peu, le CNRS et l'INRA ont apporté leur label à certaines unités de recherche.

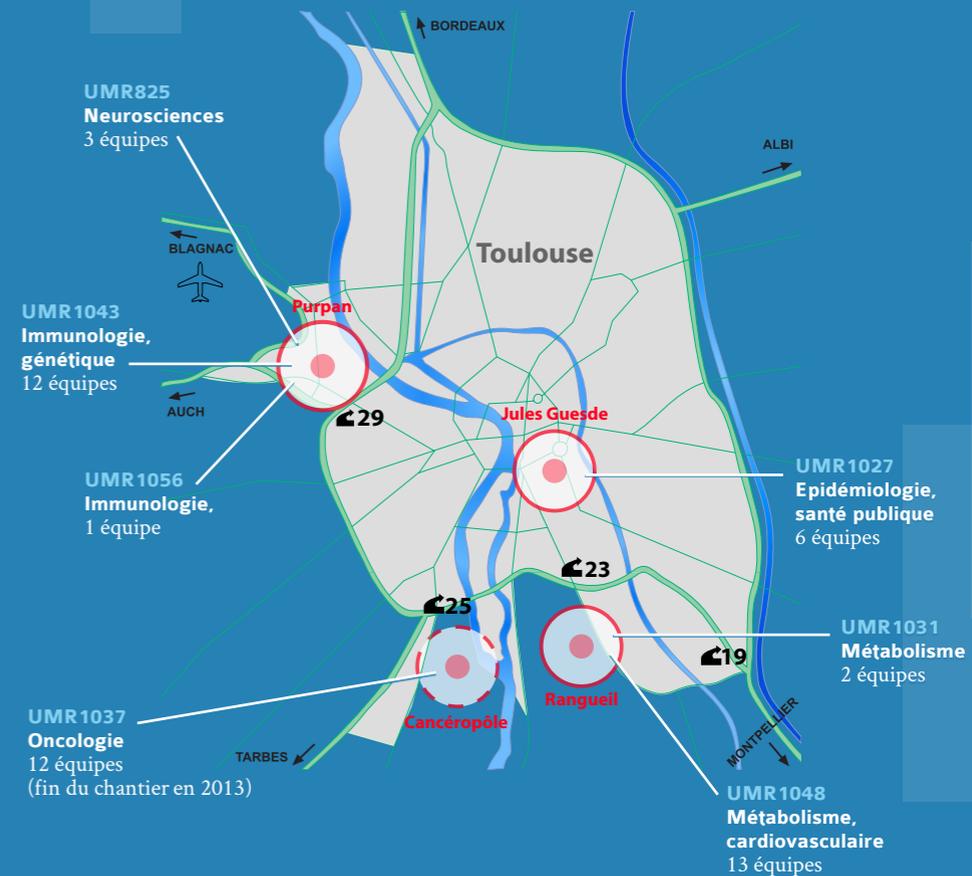
Enfin, je tiens à remercier l'ensemble des personnes publiques et privées qui nous aident, car vous êtes nombreux dans ce cas, collectivités territoriales, entreprises, vous qui donnez à la FRM, à la Ligue ou pour le Téléthon... mais aussi vous qui, en vous intéressant à la recherche, constituez également une balise, un phare, permettant au chercheur d'avoir foi en sa mission, en son travail.

Mireille Blanc

Déléguée Régionale Inserm Midi-Pyrénées/Limousin



...en Midi-Pyrénées



Pierre CELSIS Directeur de recherche Inserm et directeur du laboratoire

30 ans de parcours

" Je n'ai jamais fait de coup d'éclat mais ce dont je suis le plus fier, c'est, qu'arrivé en fin de carrière, à plus de 60 ans, j'ai aidé à bâtir ce laboratoire. "

Créer un laboratoire

Je n'ai jamais fait de coup d'éclat mais ce dont je suis le plus fier, c'est, qu'arrivé en fin de carrière, à plus de 60 ans, j'ai aidé à bâtir ce laboratoire. Après avoir rejoint un collègue chercheur, j'ai d'abord tenu ma part du contrat en agrégeant des gens autour de nous. J'ai alors su insufflé un certain état d'esprit, qui nous est commun et fait partie intégrante de cette unité - car c'est une vraie unité - on est « uni » par des concepts et cela depuis plus de 30 ans. Pour cela, j'ai dû être très sélectif à l'entrée ! Les qualités humaines ont été au moins aussi importantes que les compétences scientifiques. Je trouve que dans l'environnement ultra compétitif qui est désormais le nôtre, le plus grand danger c'est que nous perdions notre âme. Ici, nous avons fait perdurer un état d'esprit, qui est pour moi celui de la recherche : prendre plaisir dans le travail, ne pas se prendre pour un génie, travailler en équipe, se protéger et s'aider les uns les autres.

Recherche translationnelle

Si une découverte est trop complexe, trop chère ou trop longue, elle ne sera jamais utilisée par le médecin...

Pour Alzheimer, notre méthode prend 10 minutes alors qu'à contrario, certains logiciels, prennent sur un simple PC plus de 24h de calcul pour donner une réponse ! Imaginez le médecin avec le patient en face de lui ; l'époux ou l'épouse à ses côtés qui se demande s'il a un alzheimer... Si le médecin lui annonce que de toute manière, avant d'avoir les résultats, il faudra 4 jours...

Quantité de découvertes ne sont jamais utilisées en pratique car elles ne rentrent pas dans la façon dont le médecin travaille. Si on n'a pas ça dans la tête, on ne comprendra jamais la recherche translationnelle...



Neurone granulaire

L'objectif des chercheurs est de définir, tout comme pour un bilan sanguin, un bilan cérébral grâce à différentes mesures extraites d'un unique examen IRM. Ce dernier permettrait alors d'orienter les médecins sur la santé du cerveau examiné.

Détecter Parkinson...

La maladie de Parkinson, deuxième maladie neuro-dégénérative la plus fréquente après Alzheimer, nécessite un lourd suivi des patients. Une détection précoce permettant une meilleure prise en charge, les chercheurs de Toulouse, en coopération avec la Fondation « Santa-Lucia » à Rome, ont réalisé un système permettant de déceler la maladie à l'aide d'un simple examen IRM.

Pour l'heure la seule manière de diagnostiquer la maladie de Parkinson consiste en l'étude des symptômes du patient : des manifestations principalement motrices liées au processus neuro-dégénératif. La maladie affecte ainsi une petite structure profondément enfouie dans notre cerveau : la substance noire, composée de neurones produisant la dopamine, essentielle dans le contrôle des fonctions motrices.

Les chercheurs ont montré que l'IRM était capable de faire la distinction entre cerveaux de patients parkinsoniens et cerveaux de sujets sains. 30 patients parkinsoniens et 22 sujets contrôles ont ainsi participé à cette étude. Un simple examen d'IRM, a permis à partir de plusieurs mesures simultanées, de diagnostiquer avec plus de 95% de fiabilité la maladie de Parkinson et donc, de révéler sa « signature cérébrale ».

P. Péran, P. Celsis & al., Brain, 2010

... et Alzheimer

Tout comme pour Parkinson, élaborer un outil utilisable par le clinicien pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer est un défi de taille. Le problème est connu depuis plusieurs années : lorsque les chercheurs essaient de repérer de manière précoce la maladie d'Alzheimer à partir d'images du cerveau, la variabilité entre individus est trop importante pour dégager des règles simples de détection. Ainsi, le volume de l'hippocampe, zone privilégiée de la mémoire et principale zone lésée par la maladie, peut être, paradoxalement, plus petit chez un individu sain que chez un patient.

Cette mesure étant donc trop imprécise, les chercheurs de l'équipe de Pierre Celsis ont étudié un autre critère : l'épaisseur corticale. Contrairement au volume de l'hippocampe, son épaisseur varie peu entre individus.

Les données utilisées proviennent de patients américains dont les sujets, suivis pendant deux ans et présentant des troubles légers de la mémoire, sont susceptibles d'évoluer, pour une proportion impossible à déterminer au départ, vers une maladie d'Alzheimer. Les travaux des chercheurs de l'Inserm ont permis de montrer que la mesure de l'épaisseur corticale, à partir de l'examen IRM pratiqué à l'entrée, prédit correctement trois fois sur quatre l'évolution du patient dans les deux ans.

O. Querbes, P. Celsis & al., Brain, 2009.



Vue en coupe de la carte d'épaisseur corticale d'un sujet sain (en haut) et d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer (en bas).



Jérôme RONCALLI Cardiologue au CHU de Toulouse
et enseignant / chercheur UPS

L'aventure de la thérapie cellulaire

" Je suis un clinicien, mon métier c'est avant tout la prise en charge des patients. "

De l'hôpital à la recherche...

Après mes études de médecine puis de cardiologie, je me suis rapidement intéressé à la recherche. Je me rendais en effet compte que pour certains patients on était un peu au bout du rouleau... On donne beaucoup de médicaments et on fait de la mécanique... Je souhaitais traiter la cause propre de la défaillance cardiaque. Quand on a décidé de se lancer dans l'aventure de la thérapie cellulaire, on a réuni des cliniciens et des scientifiques pour former un petit groupe spécialisé. On croyait que ça allait rapidement fonctionner, mais on a eu des hauts et des bas... L'animal est une bonne base, cependant tant que l'on ne passe pas à l'application chez l'homme, on ne peut pas savoir si ça va vraiment marcher. Avec cette base, nous, en clinique, on essaie d'avancer mais parfois, il faut revenir au laboratoire pour améliorer. C'est d'ailleurs pourquoi ces collaborations entre chercheurs et cliniciens sont essentielles. Quand on a mis le premier stent [système pour maintenir ouverte les artères débouchées] au monde, c'était ici-même à Toulouse, en 86, par le Pr Puel. Il n'y avait alors pas eu d'étude chez l'animal. Au début, les artères se rebouchaient régulièrement, et toutes les nuits, il revenait pour les rouvrir ! Pourtant 25 ans après, le stent constitue un progrès sur lequel on ne pourrait jamais revenir. C'était risqué mais aussi une autre époque !

Étape par étape

D'une part, aucun patient à qui je propose une thérapie cellulaire n'a refusé. Certains viennent même avec un dossier déjà constitué ! Dans un grand CHU comme le nôtre, la moitié des patients sont dans un essai clinique. C'est le mode d'évolution de la médecine et la base du traitement de nos enfants. D'autre part, les difficultés sont surtout réglementaires, les dossiers sont long et laborieux mais doivent être, à juste titre, validés par l'AFSSAPS. Pour donner un ordre d'idée, j'ai obtenu un financement en 2005, mais le premier malade n'a été injecté qu'en décembre 2009... Si j'ai un regret, c'est que ça n'aille pas plus vite ! En 2005, on était les premiers au monde avec ce concept... plus maintenant ! Dans les pays de l'Est ou en Allemagne, cela va beaucoup plus vite. Il ne faut cependant pas griller les étapes, revenir au patient et ne pas faire n'importe quoi. Je suis un clinicien, mon métier c'est avant tout la prise en charge des patients.



Transplantation de cellules souches dans un cœur de rat

Contrairement à la peau ou à d'autres organes, le cœur ne peut naturellement se régénérer. Des chercheurs de Nantes et Toulouse visent malgré tout, à l'aide de la thérapie cellulaire, à réparer les cœurs en souffrance...

Réparer le cœur

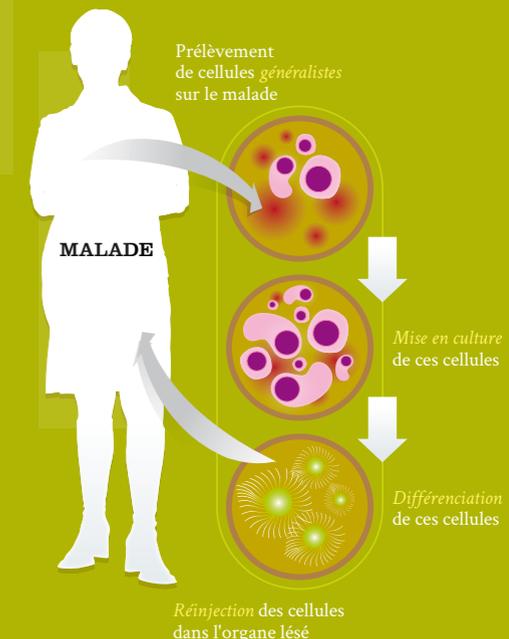
Des infarctus...

Les infarctus sont provoqués par l'obstruction totale des artères nourrissant le cœur. Les cellules cardiaques ne pouvant plus être correctement oxygénées se dégradent puis meurent. Mené entre 2005 et 2009, l'essai BONAMI a inclus 101 patients de moins de 75 ans, hospitalisés pour un premier infarctus, grave et récent. Après que les médecins aient dilaté les artères bouchées, la moitié d'entre eux ont reçu en plus une injection de leurs propres cellules de moelle osseuse. Ces dernières ont la particularité de pouvoir se spécialiser en différents types de tissus (peau, muscle...). Une fois prélevées, sous anesthésie locale, sur un os du bassin, elles ont été triées puis réinjectées directement dans l'artère coronaire. Résultat : 3 mois après l'infarctus, les patients ayant reçu le traitement par thérapie cellulaire ont eu une meilleure récupération cardiaque que les patients non traités. En recréant des vaisseaux sanguins permettant l'alimentation du cœur, les cellules injectées ont donc contribué à réparer le cœur.

...à l'insuffisance cardiaque

Une autre stratégie est développée afin d'améliorer la greffe de cellules de la moelle dans la souffrance chronique du cœur : MESAMI. Il s'agit, chez des patients au stade d'insuffisance cardiaque chronique très évoluée, d'injecter des cellules issues de leur propre moelle osseuse, directement dans le muscle cardiaque, sans ouvrir le thorax. Cette technique, devant également permettre de recréer des vaisseaux sanguins est actuellement en cours d'évaluation sur un petit groupe de patients.

J. Roncalli, M. Galinier, A. Parini, P. Bourin, P. Lemarchand & al. The European Heart Journal, 2010. Coordination : Inserm Nantes, contribution scientifique U1048, essais cliniques en partenariat avec le CIC & le CHU Toulouse.



Profession enquêteur

" On a aujourd'hui l'impression que traiter la tension artérielle, c'est naturel. Mais c'est grâce à ces enquêtes ! "

L'épidémiologie : Une science d'investigation

J'ai débuté comme médecin généraliste mais c'est en participant à des travaux de recherche durant ma thèse que j'ai mesuré le fossé entre la recherche en épidémiologie clinique et celle biologie fondamentale. L'épidémiologie se distingue par une échelle de temps bien plus longue à la fois dans l'évolution des connaissances scientifiques que dans la réalisation pratique des enquêtes d'observation ou d'intervention. Il faut compter par exemple trois à quatre ans pour réaliser une enquête et deux à trois fois plus de temps pour surveiller les cohortes de patients et recueillir les évènements pathologiques avant de pouvoir analyser les données. J'ai donc commencé avec du travail de terrain : faire des examens cliniques et des prélèvements de sang sur des malades ayant une sclérose en plaques, rechercher des témoins apparentés au malade dans la fratrie mais aussi rechercher des témoins vivant dans le même environnement et pratiquer chez eux les mêmes examens. Après l'analyse des données, effectuées par plus de 40m2 d'ordinateur, nous pouvions alors faire la part de la génétique et de l'environnement dans le développement de la maladie.

Traquer les facteurs de risques

On n'est pas dans un domaine où on va sortir une découverte extraordinaire. On ne sera jamais prix Nobel, pourtant, et c'est ce que me disait un collègue : « Vous voyez Mr Ruidavets, les gens qui ont mis en évidence que le cholestérol, que la tension artérielle, que le tabac... sont des facteurs de risque cardiovasculaires ont permis de sauver des milliers de vie. » On a aujourd'hui l'impression que traiter la tension artérielle, c'est naturel. Mais c'est grâce à ces enquêtes ! On a, par exemple, montré la corrélation entre le taux d'ozone ou les conséquences d'AZF et les infarctus du myocarde. Cela a permis aux victimes d'être mieux prises en compte dans le dédommagement de la maladie. Je me suis aussi intéressé au rôle de l'alcool et à son association avec les comportements à risques, en particulier alimentaires, dans la survenue des infarctus. Le problème avec l'alcool, c'est qu'on est en concurrence avec les alcooliers. Leur discours est ambigu et les messages que l'on donne sont un peu détournés car ils n'utilisent que la partie qui les intéresse...

" Le problème avec l'alcool c'est qu'on est en concurrence avec les alcooliers. "



Pourquoi, alors qu'ils boivent autant d'alcool que les Français, les Irlandais sont beaucoup plus impactés ? Résultats d'enquête...

La fin du french paradox ?

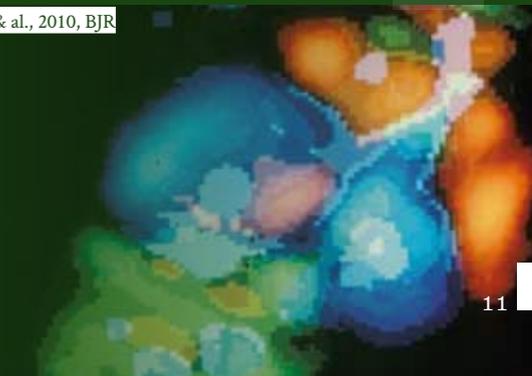
Un Irlandais a un risque deux fois plus élevé de survenue d'un infarctus du myocarde qu'un Français. C'est un des résultats de l'étude PRIME qui a permis de suivre pendant 10 ans, 9758 hommes âgés de 50 à 60 ans et sans problèmes cardiaques antérieurs. En ligne de mire, la manière de consommer l'alcool, très différente entre les personnes issues de la région de Belfast pour l'Irlande du Nord et des régions de Toulouse, Lille et Strasbourg pour la France.

Cette différence ne provient pas de la quantité d'alcool ingérée, équivalente entre les deux pays ni même de la proportion de personnes en consommant, puisque 40% des irlandais ne boivent pas ou plus alors que seulement 10% des français sont dans ce cas. Les chercheurs se sont donc penchés sur d'autres pistes. Principale explication trouvée, en Irlande, l'alcool est essentiellement consommé en grande quantité durant quelques heures, en général le week-end, alors que les français la répartissent tout au long de la semaine. Ainsi, nous consommons en moyenne 34g d'alcool le vendredi et 42g le samedi alors que les Irlandais poussent celle-ci à respectivement 61g et 91g. Par rapport à des consommateurs réguliers et modérés d'alcool, les adeptes du « binge-drinking », 20 fois plus nombreux en Irlande, ont un risque deux fois plus élevé de faire un infarctus du myocarde.

De plus, par les comportements qui lui sont rattachés, le type d'alcool consommé joue un rôle notable. C'est par exemple le cas de la consommation de vin qui, par rapport à celle d'autres alcools, est associée, aussi bien en Irlande qu'en France, à une réduction de 40% du risque d'infarctus. Une plus grande proportion de consommateurs de vin en France (92%) qu'en Irlande (27%), ainsi que la manière de consommer cet alcool (fréquence, régularité, quantité...) contribuent probablement largement à ce résultat.

L'étude MONICA avait déjà clairement montré que l'incidence des maladies cardiaques en France s'inscrit parfaitement dans un gradient décroissant entre le nord et le sud de l'Europe. L'apparente contradiction relevée dans les études environnementales entre une France grande consommatrice de graisses et malgré tout à faible mortalité pour cette pathologie, qualifié de « French paradox », pourrait en fait relever d'une manière de consommer l'alcool moins à risque dans notre pays que dans le Nord et l'Est de l'Europe. Point à confirmer avec d'autres pays...

J.Ferrières, J.-B.Ruidavets & al., 2010, BJR



Philippe VALET Enseignant / chercheur UPS

Enseignant le jour, chercheur la nuit

" La difficulté c'est qu'une molécule ne fait jamais uniquement ce pourquoi elle est administrée, il y a toujours des effets secondaires. "

La mécanique du médicament

Je suis entré dans le monde de la recherche scientifique avant tout par passion. Il faut être passionné pour aborder un travail de recherche dont on ne voit pas immédiatement les aboutissements. Le processus de recherche est en effet un travail long et complexe, qui peut mettre des années, voire des dizaines d'années pour aboutir à un résultat concluant. Dans ce contexte, chaque chercheur, en travaillant sur des aspects particuliers d'un projet plus global, apporte une pierre à l'édifice. Dans notre laboratoire, nous décryptons le vivant pour en identifier les dysfonctionnements et les corriger. C'est un peu comme le travail d'un mécanicien qui ouvre le capot d'une voiture pour identifier une panne et la réparer. Pour développer un médicament, il faut avoir une connaissance très précise des mécanismes touchés. La difficulté c'est qu'une molécule ne fait jamais uniquement ce pourquoi elle est administrée, il y a toujours des effets secondaires. Quand on est à l'Inserm, le but du jeu ce n'est pas que de produire exclusivement de la connaissance, en effet lorsqu'un mécanisme est finalement expliqué, on travaille en collaboration avec les grands groupes pharmaceutiques...

Le sens de la mise en scène

En tant qu'enseignant-chercheur, j'ai deux casquettes. Je dirige une équipe de recherche et suis également professeur à l'Université Paul-Sabatier. Cela peut paraître difficile à gérer, mais pour moi cette double activité est essentielle. Je ne me voyais pas être chercheur 100% du temps et travailler sur une même thématique de recherche du matin au soir, pendant des années, en restant dans mon laboratoire. L'enseignement me permet de prendre du recul par rapport à mon travail de recherche et de garder une ouverture d'esprit permanente, en acquérant moi-même des connaissances que je transmets par la suite à mes étudiants. Je trouve également cela très gratifiant. Quand je rencontre un de mes anciens étudiants qui m'interpelle spontanément... « Ah, Mr Valet comment allez-vous ? » Je me dis que j'ai marqué quelqu'un et cela me fait vraiment plaisir. Le métier d'enseignant je ne le lâcherai jamais... J'aurais peut-être dû faire du théâtre. Dans l'enseignement, il y a sans doute un côté, si ce n'est exhibitionniste, au moins de mise en scène!



Le diabète pèse sur la santé de plus de 2 millions de personnes en France. La réponse à ce problème se trouve-t-elle déjà en nous ?

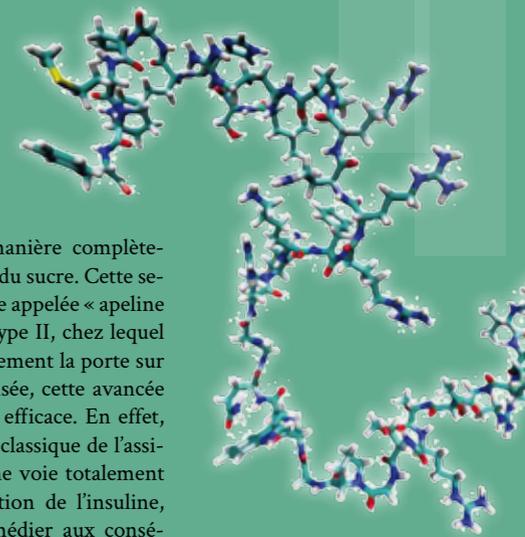
Architecture d'une cellule diabétique du rein

Les chemins détournés du sucre

Le diabète de type II, touchant en général les personnes obèses, provient de la détérioration du mécanisme permettant à notre organisme d'intégrer un de ses carburants essentiels : le sucre. Ce dernier est absorbé à l'aide de portes situées à la surface des cellules de nos muscles ou de nos organes. La clé ouvrant ces portes et activant la « voie du sucre » est l'insuline, une protéine sécrétée par le pancréas. Contrairement au diabète de type I pour lequel c'est l'insuline qui n'est plus produite, dans le cas des patients atteints d'un diabète de type II, c'est l'ensemble de cette voie régie par l'insuline qui, pour avoir été trop sollicitée, fonctionne moins bien voire, plus du tout. Dans un premier temps, pour compenser cette usure, le pancréas se met à produire davantage d'insuline, cependant, avec le temps, il finit lui aussi par s'épuiser. A terme, le sucre, au lieu d'être intégré, demeure dans le sang, entraînant de nombreuses complications de santé.

L'équipe de P.Valet, après avoir observé des patients diabétiques, s'est aperçue que leurs organismes, afin d'intégrer ces sucres, faisaient appel à une voie de secours. Celle-ci autorise dans une moindre mesure mais de manière complètement fonctionnelle, l'assimilation du sucre. Cette seconde voie repose sur une protéine appelée « apeline ». Pour le patient diabétique de type II, chez lequel ce n'est donc plus la clé mais justement la porte sur laquelle agit l'insuline qui est biaisée, cette avancée permet d'imaginer un traitement efficace. En effet, en court-circuitant le mécanisme classique de l'assimilation du sucre, en utilisant une voie totalement différente de celle régie par l'action de l'insuline, les chercheurs espèrent bien remédier aux conséquences de ce diabète. Déjà testée chez la souris, cette protéine naturellement présente dans nos organismes donc inoffensive, a fait preuve de son efficacité. Après avoir obtenu les financements nécessaires pour un essai clinique, cette découverte devra dorénavant faire preuve de son efficacité mais, cette fois, chez l'homme.

C. Dray, P. Valet & al., Cell Metabolism, 2008



Molécule d'Apeline



Louis CASTEILLA Enseignant / chercheur UPS et directeur du laboratoire

La recherche, un art comme les autres

La liberté du voyage

Quand j'étais étudiant, je ne sortais pas afin de mettre de l'argent de côté pour voyager. Aujourd'hui, je voyage beaucoup pour mes loisirs. L'aspect changement de culture, de mentalité, c'est pour moi naturel. Je conseille de voyager à tout le monde, pour l'ouverture d'esprit et la culture. Même pour des étudiants et quand bien même ils perdraient un an d'étude, ce qu'ils ont engrangé comme expérience, comme plus value, surpasse tout le reste ! Personne n'en revient à l'identique. Ce qui m'a beaucoup marqué dans mes voyages, c'est le Sahara, en conditions autonomes, en chameaux, à boire l'eau que l'on trouve. Ce qui m'intéresse, ce n'est pas de descendre à l'hôtel mais de rencontrer des gens -souvent extraordinaires- de voir la culture, de voir des pays.

J'ai des souvenirs qui façonnent la manière dont je perçois les choses, qui participent à ce que je suis et qui me rendent libres dans ma tête et donc par rapport à mes recherches. Pour une bonne recherche, la liberté est essentielle car il faut être prêt à remettre en question les choses. Vous êtes libre quand, quelque part, vous êtes sûr de vous. La base de la recherche, c'est l'esprit critique. Si vous restez en milieu fermé, vous demeurez dans un axe de réflexion donné alors qu'il faut au contraire remettre en question les dogmes. Ils sont justement faits pour être détruits.

Entre art et artisanat

La recherche, c'est un métier à cheval entre l'art et l'artisanat. L'artisanat - et j'avais dans la famille un ébéniste - car on fait avec les mains, c'est le côté pratique du travail. Quand on construit une expérience, on bricole. Le côté artiste parce que l'on crée. Une découverte c'est de la création même si ce n'est pas au sens littéral du terme. Comme en peinture, bien que les éléments et les lois préexistent, vous allez traduire une réalité. Cela demeure cependant une interprétation, forcément fautive car ne prenant pas en compte la totalité des éléments. Ainsi, quand plusieurs peintres dessinent une même réalité, alors qu'un va faire une reproduction exacte, comme une photo, l'autre va au contraire représenter une rivière qui serpente par un simple « S » sur une toile blanche... La recherche comme l'art est subjective, il ne faut pas y chercher de vérités absolues, seulement des interprétations. Par exemple, une des révolutions de la peinture, a été les 3 dimensions, la perspective.

Le fait que la personne qui est derrière on la représente plus petite, c'est une invention de la peinture. Autrefois, on représentait la taille des personnages par ordre d'importance. De la même manière, Picasso, à un moment de sa carrière, a également cherché à représenter différemment les 3 dimensions sur les 2 de la toile. De même pour la recherche, il faut arriver à définir une réalité qui deviendra quasiment une évidence, permettant de nouvelles questions. C'est aussi cela le rôle du chercheur : non pas de trouver, mais de mieux poser les questions.

" Vous êtes libre quand, quelque part, vous êtes sûr de vous. "

Les chercheurs de Stromalab, à Toulouse, viennent de révéler une nouvelle fonction à la graisse, lui trouvant cette fois des visées thérapeutiques...

Tissus adipeux

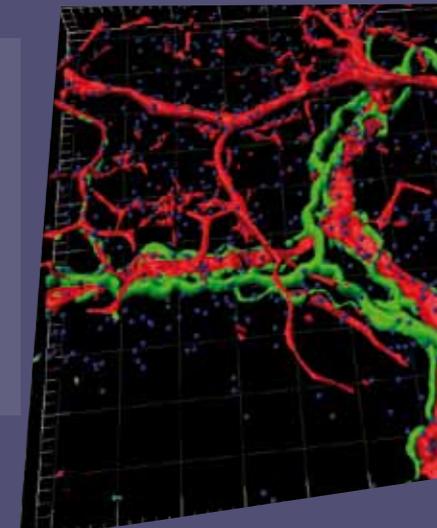
Le rôle inattendu du gras

Alors que chez les insectes, le corps gras assume la fonction de réserve d'énergie mais aussi de foie et de moelle osseuse, chez l'homme il semblait définitivement confiné au rôle de simple « sac de graisse ». De nombreux chercheurs se sont depuis attachés à réhabiliter ce dernier. Après l'avoir étudié, ils lui ont d'abord trouvé un rôle endocrine : il sécrète des hormones jouant par exemple sur la prise alimentaire ou le déclenchement de la puberté. Mais, contre toute attente, les chercheurs de Stromalab, à Toulouse, viennent de lui trouver une nouvelle fonction, révélant cette fois des visées thérapeutiques...

Après avoir démontré les propriétés régénératrices d'un premier type de cellules souches présentes dans le tissu adipeux, l'équipe a été intriguée par le grand nombre d'un second type de cellules souches, cette fois capables de générer les globules blancs. Après forces expériences, ils ont réussi à identifier puis à isoler une population de cellules souches capable de se différencier en mastocyte, un type particulier de globule blanc. Afin de prouver leur efficacité, ces cellules souches ont été réinjectées *in vivo* en compétition avec celles de la moelle osseuse.

Résultat : après développement, la majorité des lignées des mastocytes de l'intestin ou de la peau proviennent des cellules souches du tissu adipeux. Alors que l'on croyait ces dernières exclusivement issues de la moelle osseuse, le tissu adipeux se révèle donc être une formidable manne à cellules souches, capables de donner efficacement naissance à plusieurs types de lignées cellulaires.

Les cellules souches, employées dans tout ce qui relève de la thérapie cellulaire, permettent de soigner des affections aussi variées que le diabète ou les maladies allergiques. De plus, contrairement à celles provenant de la moelle osseuse, celles issues du tissu adipeux sont abondantes et facilement prélevables. Après le dépôt de brevet sur les cellules souches mésenchymateuses, un essai clinique de phase I, chez des diabétiques pour lesquels la seule alternative demeurait l'amputation des membres inférieurs, est en cours. Ainsi, à partir de seulement quelques dizaines de grammes de « gras », les cellules souches qui en sont extraites pourront reconstruire les réseaux vasculaires endomagés... un gras pas si ingrat !



Reconstruction 3D du réseau vasculaire du tissu adipeux.

B. Cousin L.Casteilla, & al., 2010, Stem Cell, V Planat-Benard

Les sciences en grand

Depuis de nombreuses années à la pointe du savoir et des innovations, l'université Toulouse III – Paul Sabatier (UPS) cultive l'excellence en sciences et en santé. Référence pluridisciplinaire, aussi bien en enseignement qu'en recherche, elle a à cœur de répondre au développement des sciences du vivant autant qu'aux défis technologiques.

À l'UPS, la recherche s'organise en 4 pôles et 1 axe :

- Sciences du vivant
- Sciences de la matière
- Univers, planètes, espace, environnement
- Mathématiques, sciences et technologies de l'information et de l'ingénierie
- Communication, information, gestion et didactique des langues

Notre dynamique d'innovation fait de notre université un acteur régional incontournable :

- 77 structures de recherche (en partenariat avec le CNRS, l'Inserm, l'IRD, le Cnes, le CHU, les autres universités et écoles d'ingénieurs toulousaines).
- 400 doctorats sont délivrés par an (+ de 40% des thèses obtenues au sein de l'université de Toulouse).
- 78 brevets (dont 30 en copropriété avec des industriels), 18 licences et contrats d'exploitation et 16 jeunes entreprises innovantes créées depuis 2000 dont 9 sous pilotage direct.

Membre actif du pôle de compétitivité CancerBioSanté (ainsi que des pôles Aérospatiale espace & systèmes embarqués et Agrimip innovation), des fondations RITC et Innabiosanté, l'UPS est un vecteur d'excellence scientifique, du fondamental à l'appliqué.

C'est également un acteur majeur de l'Oncopôle, à plus d'un titre :

- Elle est co-tutelle avec l'Inserm du futur Centre de recherche en cancérologie de Toulouse (CRCT).
- Elle co-dirige avec le CNRS et l'INSA l'Institut des technologies avancées en sciences du vivant (ITAV, Centre P. Potier).
- Elle est le « U » de l'Institut universitaire du cancer (l'hôpital dédié au cancer).

Elle est un partenaire essentiel de Toulouse Biodysée, dédié à la diffusion des métiers du médicament sur l'Oncopôle.

Enfin l'UPS, au travers d'une convention originale avec l'Inserm et Inserm Transfert, a instauré un partenariat innovant permettant notamment de co-financer dans les laboratoires mixtes des passages à la « preuve du concept », facilitant ainsi la valorisation de découvertes communes à l'attention d'un développement économique proche.



Biologiste en liberté



Parcours

Jeune, je n'étais pas une acharnée du travail comme certains peuvent l'être, même si, par amour propre, j'aimais être bien placée ! Pour garder un bon classement, dès le master 1, il a fallu un peu plus travailler ! En Master 2 Recherche la concurrence a été plus pesante mais nous passions près de 80% de notre temps en laboratoire plutôt qu'en cours. C'est dans le laboratoire qu'on voit si le métier et les thématiques étudiées nous plaisent. C'est d'ailleurs un point vraiment important : il faut faire des stages. J'ai commencé durant l'été, dans le privé, par un laboratoire d'analyses médicales. Mais c'est en master 1, grâce à une prof que j'aimais beaucoup, que j'ai obtenu mon premier stage dans le public. Ce stage a été une très bonne expérience, scientifique et humaine, alors que pour certains de mes amis cela ne se passait pas du tout comme ça ! J'ai compris que le choix de l'encadrant et de l'équipe était primordial. Tout s'est ensuite passé par bouche à oreille : elle m'a recommandé à une de ses collègues. Les gens préfèrent prendre une personne qu'ils connaissent ou qui vous est recommandé plutôt que celle que l'on n'aura vue que 15 minutes lors d'un entretien. Là par exemple, on va prendre une M1 et ce sera celle qui a eu le courage de venir faire un stage de 2 semaines l'été dernier...

" Mes parents m'auraient plutôt vu dans le droit car j'étais bonne en français et n'avais pas peur de prendre la parole devant un auditoire, mais la biologie était la matière qui m'intéressait le plus. De retour à la maison, j'avais plus envie de partager avec eux mon cours sur la digestion que le cas du « Mariage de Figaro » ! "

Des qualités pour un diplômé

Il faut être curieux et s'intéresser à tout pour ne pas s'enfermer et faire stagner ses projets. Il faut aussi être téméraire car c'est souvent comme ça que les choses avancent, tout en étant rigoureux afin de ne pas griller les étapes. C'est un équilibre à trouver entre rigueur scientifique et prise de risque, car c'est le neuf qui rapporte. Inversement, mieux vaut ne pas être trop impatient ou avoir trop besoin de reconnaissance. C'est d'ailleurs ce qui me manque le plus. Quand j'ai des résultats ça n'intéresse pas plus de 10 personnes sur terre, et encore, en comptant celles de mon laboratoire !

Le diplôme, à la fin, est un beau diplôme, pour travailler dans le public, le privé et même pour ceux qui, finalement, ne feront pas de la recherche. La thèse ce n'est pas 3 ans d'enfermement. Moi je la vis très bien et je suis ravie d'avoir tant de liberté dans mon métier. Même si à 27 ans, cela peut sembler dur d'être encore étudiant, je pense qu'on le reste plus ou moins toute sa vie. Quand on est chercheur on ne cesse d'apprendre !



Jean-Sébastien HOFFMAN Directeur de recherche Inserm

Darwin et les cancers

Théorie de l'évolution

Instabilité génétique et pression de sélection : la théorie de Darwin s'applique d'une certaine façon aux cancers ! En fait, je considère que certaines pathologies humaines génétiques et, en particulier les cancers, pourraient être le prix à payer pour nos capacités d'évolution. L'évolution repose en effet sur des mécanismes de flexibilité génétique qui sont exacerbés dans ces maladies. Ce qui est vrai à l'échelle des organismes est aussi vrai pour une population de cellules : certaines vont être sélectionnées et proliférer. Cette flexibilité génétique est nécessaire. Regardez les cellules de la peau : elles sont exposées aux rayons UV, or ils causent de graves dommages à l'ADN. On a donc des systèmes de tolérance pour y remédier mais ils comportent un risque, « un coût ». Ce processus permet aux cellules, malgré ces dommages et les mutations qu'elles sont susceptibles d'engendrer, de survivre et de continuer à se multiplier. Cependant, s'il n'y a pas de lésions, ce système de tolérance constitue une véritable bombe à retardement. Si on le force à agir comme dans certains types de cancers, il cause de nombreuses mutations...

Dans les cellules tumorales, il y a en quelque sorte une déprogrammation de la réplication. Il va y avoir non seulement des mutations, mais également des cassures de chromosomes... Cela peut conduire à la mort de la cellule mais dans certains cas, avec une pression de sélection, cette cellule va avoir un avantage par rapport aux autres cellules de l'organisme. Ces réarrangements génétiques vont alors avoir pour effet de l'aider à contourner les contrôles, d'augmenter sa prolifération ou sa capacité à coloniser... Prenons l'exemple d'un médicament anti-tumoral qui cible l'ADN. Au cœur de la tumeur, on peut avoir quelques cellules qui échappent au traitement et vont donc pouvoir survivre malgré les lésions à l'ADN causées par le traitement. Les cellules qui échappent à cet agent vont alors survivre et acquérir un avantage de prolifération, c'est pour cela qu'il y a des patients qui répondent mal et rechutent...

" Si je pouvais discuter avec le Président de la République, la première chose que je ferais, c'est défendre la recherche fondamentale ! "

Recherche fondamentale

Si je pouvais discuter avec le Président de la République, la première chose que je ferais, c'est défendre la recherche fondamentale ! Pendant des années, deux laboratoires ont travaillé sur les rétrovirus alors que, franchement, personne n'y voyait d'intérêt... Jusqu'au jour où est arrivée la pathologie SIDA, alors heureusement qu'il y avait des gens avec de solides connaissances sur les rétrovirus... Dans mon équipe, nous avons eu la chance que notre recherche fondamentale puisse servir rapidement pour une pathologie majeure, alors que pour d'autres, on ne peut voir l'intérêt que beaucoup plus tard. Faire de la recherche fondamentale c'est aussi anticiper les problèmes liés aux progrès et à l'évolution de l'humanité. Évidemment, ce type de recherche n'est pas rentable à court terme, mais je ne comprends pas comment des politiques, dont le sens premier devrait être justement d'anticiper, ne voient pas cela.



Plongés à l'intérieur de notre ADN, les chercheurs décryptent comment nos cellules se multiplient mais également, lorsque tout déraile, comment elles peuvent provoquer des cancers.

Anomalies chromosomiques tumorales dans des cellules du sein

Identifier les cancers pour mieux les combattre

Une enzyme particulière...

Les mécanismes impliqués dans la duplication de l'ADN constituent potentiellement autant de nouveaux indices pour le pronostic des cancers du sein. Les chercheurs ont donc analysé, dans les tumeurs issues de patientes atteintes de différents types de cancers du sein, les acteurs impliqués dans la réplication du génome. Après comparaison avec des tissus sains issus de ces mêmes personnes, une enzyme particulière, capable de synthétiser de l'ADN, Polθ, s'est avérée constituer un indice de taille quant à l'évolution de la maladie.

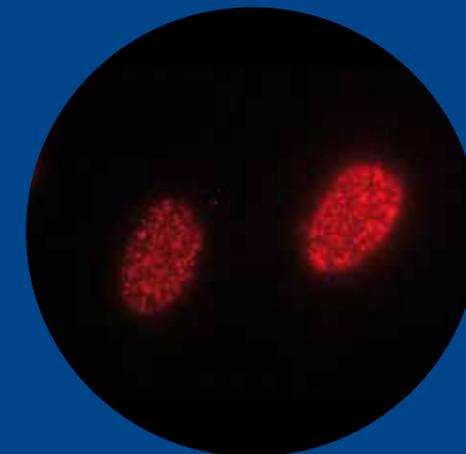
Adapter le traitement...

A l'heure actuelle, où la majorité des traitements anti-tumoraux utilisés bloquent la réplication de l'ADN et donc la multiplication des cellules tumorales, certaines enzymes, dont Polθ, permettent aux cellules cancéreuses de s'affranchir de ces obstacles et de poursuivre malgré tout leur propagation. En relevant l'expression de Polθ, les médecins pourraient donc adapter le traitement et différencier les patientes courant un risque élevé de celles ne nécessitant pas de traitements lourds tels que l'ablation du sein...

Histoire à suivre...

Ce travail, aboutissement de 15 ans de recherche fondamentale et fruit d'une collaboration avec des équipes nationales et internationales, a fait l'objet d'un dépôt de brevet comme facteur diagnostique pour le cancer du sein. Les chercheurs espèrent ainsi que ce « simple » test permettrait d'en dire plus sur le pronostic vital que les coûteuses puces à ADN...

©Cazaux, J.-S.Hoffman & al., 2010, PNAS



En rouge : les foyers de réplication de l'ADN dans 2 noyaux

Sandrine ANDRIEU

Epidémiologiste au CHU de Toulouse,
enseignant / chercheur UPS et directrice du laboratoire

La curiosité comme guide

La part du hasard

Quand j'ai fait mon internat de médecine en santé publique, mon patron, m'a annoncé qu'il avait un très beau projet de thèse pour moi : « La rupture de la relation d'aide informelle aux personnes âgées dépendantes ». Je comprenais un mot sur deux ! Une fois remis dans le contexte, la question était : Qu'est-ce qui fait qu'un aidant familial qui a décidé de s'occuper d'un proche parent âgé et dépendant arrête cette aide et conduit la personne âgée dans une institution ? J'ai donc fait le lien entre santé publique et gériatrie. C'est ce qui a préfiguré ma carrière et l'équipe de recherche actuelle.

" Je pense que c'est plus la curiosité qui m'a conduite à faire de la recherche : me poser une question et en chercher la réponse. "

La recherche, un journalisme particulier

Au début, je ne voulais pas être médecin mais journaliste, mais mon père m'a dit : « tu vas commencer par faire médecine et ensuite tu feras du journalisme ! ». Alors j'ai commencé médecine et cela m'a plu ! La recherche, ça a commencé par un livre intitulé « la migraine en France » écrit par un neurologue et un épidémiologiste. Je me suis dit que c'était « ça » qu'il fallait faire et que je voulais faire. Finalement aujourd'hui, j'écris des articles et je fais, après investigations, des communications... La recherche, c'est un journalisme particulier ! Je n'ai donc pas eu la vocation pour la médecine, mais apprendre était ce qui m'intéressait le plus. Je pense que c'est plus la curiosité qui m'a conduite à faire de la recherche : me poser une question et en chercher la réponse. Si vous demandez son but à un clinicien de l'équipe, il répondra que c'est de trouver le médicament de la maladie d'Alzheimer. Le mien, c'est plus de comprendre comment la maladie arrive et comment la prévenir.

Comprendre avant tout

Ce qui m'intéresse, c'est « comprendre ». Tant que j'étais externe, j'apprenais des tas de choses, passionnée par la neurologie, on m'expliquait comment à partir d'un simple signe clinique on pouvait déduire précisément la zone du cerveau atteinte, mais un jour on m'a mis une blouse et on m'a dit « va t'occuper de ce patient, il vient de faire un AVC » moi ce que je voulais, c'était savoir pourquoi ! Ça ne m'intéresse pas d'être là pour poser un diagnostic évident et pour dire : « il n'y a rien à faire, il a fait un AVC et voilà ! » Ce qui me captivait, c'était de savoir à quel endroit le cerveau avait été atteint et pourquoi à cet endroit. J'étais plus dans la compréhension des phénomènes ... Poser un diagnostic, une prescription, je voyais cela comme un acte routinier alors que maintenant, j'ai une activité où l'on apprend toujours. Finalement, je ne suis pas étonnée d'avoir atterri dans une unité de recherche !



Comprendre quels sont les facteurs qui vont augmenter ou au contraire diminuer le risque de développer une maladie ou simplement impacter la santé est l'objectif de l'épidémiologie. Cette science, afin de prendre en compte la diversité des individus, se base sur l'étude de grands nombres de patients.

Ralentir la dépendance



L'œuvre du patient...

Les chercheurs ont demandé à certaines maisons de retraite de modifier les habitudes de leurs résidents en leur faisant pratiquer une activité physique régulière. En comparant avec des structures ne les ayant pas changées, une nette tendance se dégage : pratiquer une activité physique régulière comme la marche permet, même en maison de retraite, même pour des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, de ralentir la perte d'autonomie.

Une autre étude montre que lorsqu'une personne âgée perçoit un trouble de la mémoire suffisamment important pour aller consulter un médecin, dans la moitié des cas cela correspond à une véritable atteinte. C'est le résultat d'une étude portant sur 2800 personnes de 70 ans et plus, se plaignant de leur mémoire à leur médecin et suivies pendant 5 ans. Le patient se plaignant de sa mémoire ne doit donc pas céder aux « c'est normal, c'est l'âge » mais demander une évaluation approfondie de mémoire à son généraliste.

S.Andrieu & al. Curr Alzheimer Res., 2008 / C.Rolland & al. AGS. 2007

...Et la part du médecin

En dehors de tout essai expérimental, les chercheurs ont étudié le recours aux traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer sur le long terme. Après 2 ans de suivi, les traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer font rarement l'objet de changement ou d'arrêt. (9% des patients changent de traitement à 2 ans et seulement 4% les arrêtent). Parmi les causes d'arrêt, le motif le plus fréquent est la mise en route d'un traitement associé incompatible avec celui qui est prescrit pour cette affection. En ligne de mire, certains traitements pour l'incontinence urinaire interagissent de manière négative avec les traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer, allant jusqu'à les rendre inefficaces. Voilà pourquoi il est urgent, afin d'éviter un mauvais usage des traitements, d'améliorer la connaissance des médecins en matière d'interactions médicamenteuses.

V.Gardette, S.Andrieu & al. CNS Drug 2010.

Lucette PELLETIER Directrice de recherche Inserm

Le sens du risque médical

Son prix...

On attend des chercheurs des réponses catégoriques, type « va-t-on guérir ce cancer dans 3 jours ? » On n'a pas de telles réponses ! Quand on demande cela, on se moque du raisonnement. On ne vivra pas *ad vitam aeternam*, on ne sera jamais immortel et il faut l'accepter. Malgré cela, on vit beaucoup mieux maintenant. Par exemple, pour un diabète, on est passé de 5 ans à 40 ans de survie. Ce sont des petites étapes, mais il y a des probabilités : même si un médicament augmente les chances de survie, il y aura toujours des patients qui y réagiront mal... De plus, pour tout traitement, il faut s'assurer qu'il apporte suffisamment pour que l'on prenne le risque de l'utiliser. À l'époque du scandale du sang contaminé, des gens qui se sont trouvés par erreur avec le virus du VIH alors qu'aujourd'hui une femme qui, après son accouchement, a peu d'hémoglobine, on la laisse tranquillement récupérer. On ne la transfuse plus. C'est cela qu'il faut se demander: si on n'avait rien donné, comment les choses se seraient-elles passées ? Si les gens, malgré leurs demandes, survivent dans des conditions tout à fait correctes, alors c'est scandaleux de donner un traitement. Le prix du risque est donc à déterminer.

...et son goût

On a encore beaucoup de choses à découvrir. On sait que l'on a 35000 gènes sans pour autant savoir à quoi ils servent. Un seul gène peut avoir de nombreuses fonctions. Le calcium, un élément que l'on trouve dans le petit déjeuner, est aussi bien capable de faire croître une cellule que de lui faire produire des armes chimiques ! En termes de traitement, ce n'est pas de cibler une protéine qui est important, mais de comprendre l'ensemble du circuit dans lequel elle est impliquée et d'agir au bon endroit de la chaîne. Il faut donc comprendre un mécanisme global. Or, à l'heure actuelle, on ne peut avoir toutes les connaissances. Il faut donc que les gens de plusieurs disciplines s'agrègent : la recherche fonctionne en s'enrichissant de différents points de vue. Le confort, c'est de se mettre derrière quelqu'un qui a le plus possible la même opinion que vous, se noyer dans la masse. Au contraire, essayer d'avoir quelque chose d'original, qui sort du lot, qui prend forcément plus de temps - car vous devez aller contre

les dogmes- c'est cela que l'on appelle un réel risque. La recherche à court terme se fait dans une optique de rentabilité, elle ne présente qu'un risque financier et non intellectuel. La « Recherche », du moins pour les grandes découvertes, ne va pas vite et quand c'est le cas, c'est justement suite à l'une d'entre elles.

" ...Essayer d'avoir quelque chose d'original, qui sort du lot, qui prend forcément plus de temps, [...] c'est cela que l'on appelle un réel risque. "



Autre espoir, cette application thérapeutique pourrait être envisagée non seulement dans l'asthme mais également dans d'autres pathologies de type allergiques.

Lymphocyte entouré d'hématies

Un nouveau traitement pour l'asthme ?

Les lymphocytes T...

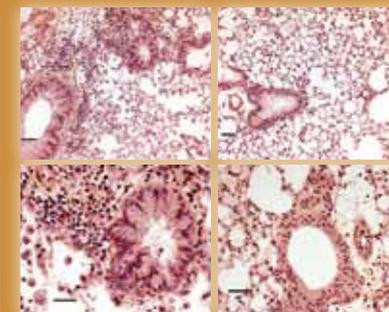
Les allergies, qu'elles soient cutanées, alimentaires ou respiratoires sont provoquées par une réponse excessive, un véritable « emballement » du système immunitaire. Les lymphocytes T, véritables chefs d'orchestre de cette réaction, s'activent grâce au calcium, un élément qu'ils captent par l'intermédiaire de canaux implantés sur leurs parois. Le raisonnement des chercheurs est donc simple : réguler ces canaux à l'aide d'inhibiteurs permettrait de contrôler l'ensemble de la réaction immunitaire.

Dans le cas de l'asthme, c'est une certaine catégorie de lymphocytes T, les « Th2 », chargés en temps normal de coordonner la réponse contre les parasites, qui est impliquée. Après avoir identifié un type de canal présent seulement dans ces Th2, les scientifiques se sont attachés à trouver une solution permettant de les neutraliser. En les inhibant spécifiquement, seuls ces lymphocytes seront impactés et non le système immunitaire dans son ensemble.

...In vitro

Dans cette optique, ils ont introduit in vitro, dans des Th2, un brin d'ADN agissant spécifiquement sur les molécules intermédiaires entre l'ADN, qui donne les ordres, et les protéines, briques élémentaires constituant ces canaux. In vitro, la séquence d'ADN courte créée, appelée « anti-sens », s'est avérée capable de diminuer de façon importante la quantité de canaux présents dans les Th2, les rendant incapable de s'activer. De la même manière, chez les souris asthmatiques, le même ADN anti-sens administré par voie nasale s'est lui aussi avéré très efficace. Après le brevet, la prochaine étape consiste à savoir si cette thérapie sera applicable chez l'homme. Pour cela, avant d'envisager une possible application, ils rechercheront si les lymphocytes Th2 humains expriment le même type de canaux que la souris. Si tel est le cas, ils adapteront la stratégie utilisée chez la souris et détermineront, cette fois chez l'homme, les séquences d'ADN capables d'inhiber nos lymphocytes Th2 in vitro. Autre espoir, cette application thérapeutique pourrait être envisagée non seulement dans l'asthme mais également dans d'autres pathologies de type allergiques.

J.-C. Guéry, L. Pelletier & al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010



A gauche, inflammation pulmonaire liée à l'asthme alors qu'à droite, les souris traitées par l'inhibiteur sont protégées.

" En un siècle, la recherche et le développement des médicaments ont bien changé... "

Olivier RASCOL Pharmacologue au CHU de Toulouse, enseignant / chercheur UPS et directeur du CIC

La recherche clinique à l'épreuve de la société

Patience, espoir et vigilance

Lorsque les barbituriques ont été découverts il y a plus de cent ans, ils furent à peine administrés à deux chiens avant d'être confiés aux médecins pour soigner leurs malades ! Aujourd'hui, il faut attendre 15 ans entre la découverte d'un futur médicament issu de la recherche fondamentale et l'autorisation de sa mise sur le marché (AMM). En un siècle, la recherche et le développement des médicaments ont bien changé : elle est aujourd'hui mieux codifiée et plus performante mais est également devenue plus lourde et plus lente, ce qui s'avère parfois en contradiction avec les espérances des patients. Quand j'explique à un malade atteint d'une affection incurable et grave qu'il faudra attendre 15 ans, il me répond souvent « moi, je serai mort avant, je préfère aller plus vite quitte à prendre plus de risques ». Pourtant notre société refuse le risque, et les meilleurs essais cliniques ne sauraient tous les prévoir, ce qui impose une surveillance permanente après l'AMM. C'est ainsi que l'on découvre rétrospectivement des effets

indésirables inattendus, parfois graves, comme l'a récemment montré l'exemple du Médiator®... Au final, le risque zéro n'existe pas. Il faut essayer d'en apprendre le plus possible avant d'exposer la population. C'est le rôle des essais cliniques menés par exemple dans des CIC*, comme ici à Toulouse.



* CIC : Centre d'investigation clinique. Pour participer aux essais, à Toulouse, tél : 05 61 77 91 03

Le rôle du public

On ne peut faire de la recherche clinique sans que les malades soient partie prenante. C'est pour cela qu'il est important de communiquer. On doit donc en parler avec nos malades. Je continue personnellement à consulter en partie pour cette raison. On est souvent amené à expliquer, à raconter afin que les gens en perçoivent l'importance. On recrute des malades, mais aussi des volontaires sains. Pour ces derniers, certains le font par altruisme car ils connaissent un malade parmi leurs proches, d'autres, simplement curieux de la recherche, veulent faire progresser la Science. Participer à un projet de recherche peut également procurer quelques centaines d'euros en compensation des contraintes subies. Si, par exemple, vous êtes pour cela obligé d'être hospitalisé pendant 48 heures ou de concéder à un certain nombre de prises de sang ne rentrant pas dans le cadre de votre traitement, on évalue ces contraintes pour proposer une indemnisation financière. Cette somme ne doit en aucun cas constituer la motivation principale et est d'ailleurs très encadrée par des Comités d'Ethiques.

Deuxième maladie neurodégénérative par la fréquence, la maladie de Parkinson touche près de 150 000 personnes en France. S'il existe des médicaments qui en masquent les symptômes, aucun ne s'est encore montré capable d'en ralentir l'aggravation. Une collaboration entre le CIC toulousain et des équipes américaines et israéliennes semble pourtant montrer le contraire.

Neurones en culture

Parkinson : traiter les symptômes et la maladie

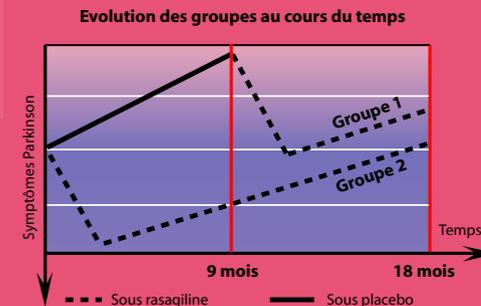


La rasagiline...

La maladie de Parkinson résulte principalement de la dégénérescence, dans le cerveau, des neurones dopaminergiques impliqués dans la motricité. Leur détérioration explique en particulier le tremblement, lenteur ou raideur caractéristiques de l'affection. Jusqu'ici prescrite pour améliorer les symptômes, la rasagiline, un médicament antiparkinsonien récent, est désormais soupçonné d'influencer le cours évolutif de la maladie. Au terme d'une étude de 18 mois portant sur 1200 patients, c'est la conclusion à laquelle viennent de parvenir les chercheurs du CIC de Toulouse. Ils ont scindé par tirage au sort les patients en deux groupes : le premier a reçu la rasagiline dès le début, durant 18 mois, alors que le second ne l'a reçue seulement qu'après 9 mois de placebo, pendant les 9 derniers mois de l'étude. Si le médicament n'agissait que sur les symptômes à court terme et non sur la dynamique d'aggravation réelle de la maladie (ex. : l'aspirine ne guérit pas la grippe mais influe sur le symptôme fièvre ou douleur), les deux groupes auraient du obtenir, au terme des 18 mois de l'étude, des scores de handicap identiques. Pourtant, au terme des 18 mois, le groupe traité précocement présente de meilleurs résultats que le second. Une telle observation ne peut s'expliquer que par le fait que la rasagiline a agi par 2 mécanismes différents : à côté de son effet symptomatique déjà connu, elle a exercé un effet de fond, ralentissant au fil du temps la progression du handicap.

Alors que les recommandations officielles incitent à traiter les patients lorsque les symptômes deviennent suffisamment gênants, cette étude montre qu'un traitement initié plus précocement apporte un avantage. Des études complémentaires sont désormais en cours afin de vérifier ce résultat et d'en expliquer les mécanismes.

C. Warren Olanow, O. Rascol & al., 2009, NEJM; O. Rascol et al, Lancet Neurol, 2011.



Evolution des 2 groupes de patients. Le groupe ayant débuté le traitement plus tôt obtient au terme de l'étude de meilleurs résultats.

Pierre BROUSSET Oncologue au CHU de Toulouse et enseignant / chercheur UPS

Médecin par raison, chercheur par passion

" Il faut des règles qui permettent d'arriver à un certain niveau d'éducation, ensuite on peut libérer ses bases, son génie créatif. "

Origines

J'ai suivi un parcours normal, sur une ambition qui n'était au départ pas personnelle. Vivant dans un endroit perdu du Gers donc souvent seul, je me suis beaucoup ennuyé petit. A cet âge, on se construit des univers imaginaires et moi, je m'inventais des mondes pour m'occuper. Il y a ensuite 2 choses qui ont jouées : le désir qu'on vos parents de vous emmener au-delà de ce qu'eux-mêmes ont réalisé et les actes fondateurs par lesquels passe ce désir. Ma mère m'avait acheté une encyclopédie « tout l'univers » et, une fois plongé dedans, j'ai rapidement pris goût à la connaissance : la découverte des pôles, de l'espace, des Amériques... Cette culture a construit l'imaginaire d'un enfant que rien ne prédisposait à cela. Pour ma carrière, c'est ma mère qui m'a amené à la fac de médecine ! J'ai mis longtemps à me mettre dans la peau du médecin mais lorsque cette voie s'est imposée à moi, je n'ai alors eu aucun mal à ingurgiter la pile de cours qui faisaient régulièrement le va et vient sur mon bureau... L'aventure a plutôt été « interne », moins risquée que je ne l'aurais imaginé, mais comme dit Céline à la fin de son voyage « l'aventure c'est dans la tête ».

Recherche et culture

Plus tard, je suis passé à la recherche par intérêt mais aussi parce que je n'étais pas en mesure de prendre en charge tout les aspects de la vie du patient. Outre la maladie, minimum requis dans l'activité d'un médecin, la partie affective et sociale était pour moi une charge insurmontable. Cela à achevé de me convaincre qu'il fallait que je me tourne vers une activité plus orientée recherche.

Dans ce domaine, on peut être un grand génie des maths ou le spécialiste de la chambre antérieure de l'œil et ne s'intéresser qu'à cela. On peut aussi juste être un petit maillon ou un esprit absolument brillant qui obtient tout par intuition. Mais celui qui ne respecte pas le passé ne mérite pas le futur. Oui, l'histoire, oui la culture sont très importantes, mais la culture ce n'est pas que de réciter des classiques, c'est aussi la création. Si Claude Monnet n'avait pas voulu rompre avec le classicisme, on n'aurait pas eu l'impressionisme. Même s'ils ont fait des œuvres en rupture, Picasso savait peindre, Varèse connaissait le classique. Comme pour la recherche, il faut des règles qui permettent d'arriver à un certain niveau d'éducation, ensuite on peut libérer ses bases, son génie créatif.

* Prix recherche de l'Inserm en 2009



Même si nos cellules ont toutes des racines communes, celles cancéreuses puisent davantage sur certains appuis. Sans traitement spécifique, il faut d'abord identifier ces derniers...

Cellules d'une tumeur

À l'origine des leucémies

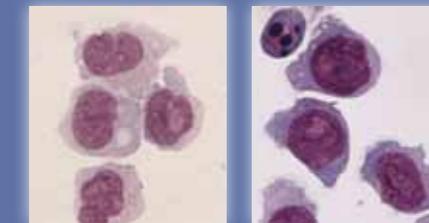
Avant de devenir efficaces, les globules blancs suivent un long processus de maturation. Un blocage, en raison d'anomalies génétiques, entraîne l'impossibilité pour ces cellules de mener à terme leur cycle de vie. Alors immobilisées à un certain stade de leur développement et pourtant immortelles, les cellules s'accumulent de manière anarchique. Ce mécanisme, synonyme de cancer, est une des principales causes de leucémies mises en évidence par les chercheurs de Toulouse.

A l'origine, une inversion de matériel génétique, les bras des chromosomes 2 et 11 sont échangés. De nombreuses zones de fragilités sont présentes sur les chromosomes et les cassures, fréquentes, sont en général tout aussi régulièrement réparées par un système de vérification. Malgré tout, des erreurs passent au travers des mailles du filet. Une en particulier, entraîne la synthèse en grande quantité d'une molécule appelée microARN. Ces petits ARNs, à l'inverse de leurs homologues, ne vont pas générer mais réguler la production de protéines.

Dans le cas des leucémies, en bloquant la synthèse d'une protéine donnée, ils bloquent également la différenciation des cellules de la moelle osseuse en globules blancs. La cellule alors bloquée dans son évolution, à force de subir des influences ne correspondant pas à son stade de maturation, à force de demeurer dans un environnement ne lui correspondant pas, va être plus sensible à de nouvelles mutations. Encore une fois, bien que la plupart soient éliminées, certaines mutent à nouveau. Elles deviennent à ce stade des cellules tumorales, et, comme de nombreuses autres cellules cancéreuses, immortelles. Sans une réaction suffisamment rapide du système immunitaire, les cellules défectueuses s'accumulent, leur prolifération entraînant une leucémie.

Comme le souligne P. Brousset, l'ensemble des traitements existants ne ciblent pas en particulier les cellules tumorales. Cependant, en « coupant la racine » permettant à l'usine cellulaire de fonctionner, racine moins développée dans les cellules normales que tumorales, les chercheurs espèrent à l'avenir déboucher sur un nouveau traitement.

M Bousquet & al., 2009, Journal of Experimental Medicine



À gauche cellules myéloïdes immatures, à droite, les mêmes qui surexpriment le microARN, restent bloquées.

Rémy BURCELIN Directeur de recherche Inserm

Chercheur et entrepreneur

L'histoire...

J'ai un parcours atypique. Provenant d'une famille plutôt modeste, mon père me recommandait un bac qui me permette de travailler. J'ai donc passé, bien loin de la recherche, un bac technique puis un BTS en analyse biologique.. Par la suite, lors de mon premier emploi, dans un laboratoire d'analyse, mon patron m'a renvoyé à l'université pour cause de trop grande curiosité... et j'y suis resté pour passer une thèse de science ! Si mon parcours m'avait appris quelque chose, c'est bien qu'il faut s'intéresser et travailler régulièrement.

" Je dis toujours à mes enfants : si on a la chance d'avoir une éducation, d'être en bonne santé, d'avoir un cerveau, on est les maîtres du monde ! "

Aussi, même si je n'étais pas un génie, j'ai eu mes examens du premier coup. Je n'oublie cependant pas que si je suis devenu chercheur, c'est aussi grâce à un concours de circonstances. Ayant atteint le maximum de prêts autorisés et devant donc rentrer chez mes parents, à Marseille, un directeur de laboratoire m'a proposé, in extremis un emploi... S'il ne m'avait mis sur les rails de la recherche, je ferais sans doute autre chose.

Guidé par la curiosité, j'ai ensuite voulu partir aux Etats-Unis. En rupture de contrat et sans argent, j'ai fait de petits travaux dans des pépinières, pour des déménagements... tout en continuant la recherche à titre bénévole. Ma femme a démissionné et on est parti à l'aventure avec de quoi tenir 10 mois dans une valise pleine d'argent ! Bilan, un an après, je percevais un salaire qui plus est, doublé d'une bourse américaine. C'était un sacré pari, mais si on ne le fait pas à 30 ans, ce n'est pas à mon âge que l'on se lance dans cette expérience.

...et son enseignement

Ceux qui ne prennent pas de risques ne sauteront qu'une seule fois ! Je dis toujours à mes enfants : si on a la chance d'avoir une éducation, d'être en bonne santé, d'avoir un cerveau, on est les maîtres du monde ! Nombre d'entre eux, même s'ils sont mieux armés économiquement, par l'héritage, le sont moins psychologiquement. En revanche, mes enfants sont nés aux EU, ont grandi en Suisse et font maintenant leurs études en France, je pense qu'ils ont une couleur -le multiculturalisme- qui leur donne un avantage décisif dans leur carrière. Il ne faut pas oublier que si on ne peut faire valoir ses compétences sur place, le monde est vaste. A moins de vouloir travailler uniquement au fin fond de l'Ariège, on peut toujours trouver du travail. Où mettons-nous nos priorités ? Moi, j'ai choisi de construire des choses innovantes et ai créé 3 entreprises, des dizaines d'emplois, formé des dizaines de personnes, j'estime avoir donné mon dû à la société. Chercher à travailler exclusivement en local, c'est finalement, par rapport au spectre du chômage, accepter un plus grand risque. Moi, en revanche, je n'ai pris aucun risque, car j'ai suivi le vent...



L'intestin ne figure pas au rang des organes « nobles ». Une position revue à la hausse par les chercheurs, lui permettant d'accéder à lui seul au rang de cerveau et d'écosystème.

Lipides stockés dans des cellules

Les ressources secrètes de notre intestin



UMR 1048
Inserm / UPS

Un cerveau dans notre ventre

Contrairement aux idées reçues, l'intestin est un organe doté d'un nombre de neurones probablement équivalent à celui de notre cerveau ! Raison d'être : détecter l'entrée des nutriments et préparer les différents organes à leur utilisation. Les chercheurs ont mis en évidence ce rôle essentiel pouvant déboucher sur de nombreuses applications. En effet, si chaque sorte de neurone intestinal est capable de détecter un type d'aliment, cette détection peut par exemple être artificiellement faussée. Utilité ? Faire croire à l'organisme qu'il reçoit à manger, donc provoquer la sensation de satiété. Après avoir identifié les cibles moléculaires agissant sur les systèmes de détection du glucose, l'équipe cherche d'autre part à utiliser ce système afin de faire « dévier » l'information enregistrée par ces senseurs. Cette feinte conduirait le glucose à être consommé au lieu d'être stocké.



Villosités intestinales

Aux racines biologiques de l'obésité

Les chercheurs s'intéressent également aux phénomènes biologiques conduisant à l'obésité ou au diabète. Non pas à pourquoi devient-on obèse mais pourquoi, sur le plan biologique, peut-on se mettre à trop manger. La partie génétique n'expliquant que peu ou prou 10% des causes, ils se sont tournés vers d'autres concepts. En 2003, l'idée est venue que c'était bien une génétique qui était en cause mais non la nôtre, celle de nos milliards d'invités : les bactéries peuplant notre système digestif. Davantage proches d'un véritable écosystème, tant elles sont nombreuses, variées et dépendantes les unes des autres, ces bactéries vivent depuis notre plus jeune âge complètement en symbiose avec notre organisme... Jusqu'au jour ou un changement de régime alimentaire les affecte.

S'il est connu que les probiotiques (ex. : bifidus et lactobacille) ou encore les fibres alimentaires ont des effets sur cette écologie bactérienne, les chercheurs ont inversement prouvé qu'un régime riche en graisse et sucre pouvait lui aussi modifier cette flore intestinale. Certaines bactéries, alors favorisées, voient leur population augmenter. Sous l'effet de cette pression, elles traversent la barrière intestinale et pénètrent dans notre organisme provoquant, comme tout corps étranger, une réaction inflammatoire délétère. Devant cette découverte, cause d'obésité et de diabète, les chercheurs espèrent pouvoir, comme pour tout autre virus ou bactérie, « vacciner » contre ces maladies métaboliques. Breveté, cette expérimentation a d'ailleurs servi de point de départ à une entreprise de biotechnologie issue du laboratoire : Vaiomer.

R.Burcelin & al. Diabetes 2008, Endocrinology 2008

Nathalie VERGNOLLE Directrice de recherche Inserm

L'effet papillon

" Je suis persuadée que si je n'étais pas partie à l'étranger, si je n'avais pas fait ces rencontres, ma carrière n'aurait pas pris ces chemins et je ne serais probablement pas aujourd'hui, ici, à diriger une équipe. "

La rencontre

J'étais comme beaucoup d'enfants à toujours demander « pourquoi ? » et cela ne m'a pas quitté ! Mais si j'ai réussi à devenir chercheur, c'est aussi l'effet des rencontres. J'ai fait un post-doc dans les rocheuses au Canada avec un grand nom de l'inflammation. C'était un environnement dans lequel j'avais beaucoup de liberté, ce qui m'aurait inquiétée si mes travaux n'avaient été rapidement couronnés de succès. On échangeait énormément entre étudiants et chercheurs, respectueux les uns des autres. Travailler de manière collaborative est d'ailleurs demeuré pour moi le seul moyen de faire de la science.

Il fallait, par exemple, que je mette au point un processus long et complexe. Or, comme dans de nombreuses universités au Canada, le vendredi après-midi, tout le monde se retrouvait dans le hall de l'université avec un verre à la main*. J'ai, à cette occasion, rencontré un chercheur qui m'a proposé un protocole déjà fonctionnel ! Mais le mérite ne se résume-t-il pas à savoir faire fructifier les étincelles entre personnes lorsqu'elles se produisent ? Je suis persuadée que si je n'étais pas partie à l'étranger, si je n'avais pas fait ces rencontres, ma carrière n'aurait pas pris ces chemins et je ne serais probablement pas aujourd'hui, ici, à diriger une équipe.

Sacrifice(s)

Si partir à l'étranger est une question qui se pose en termes de sacrifice, la recherche n'est pas la voie à suivre. Aujourd'hui, si on n'est pas allé acquérir des expériences ailleurs, il est plus difficile de savoir quelle pierre on pourra apporter à l'édifice. Chacun trouve alors des solutions selon les limites qu'il se fixe. Elles ne sont pas les mêmes selon les couples, selon les familles... Je sais que ce n'est pas une route toute droite, mais si les étudiants sont portés par une envie, une flamme, alors, malgré les difficultés, ils y arriveront. Encore une fois, ce n'est pas spécifique de la recherche : un artiste fait carrière, un entrepreneur réussi s'ils sont portés, s'ils ont la flamme qui leur fait dépasser les limites du quotidien.

En revanche, le manque de moyens dans la recherche médicale va impacter, plus rapidement que ce que l'on croit, la santé publique. Les politiques n'ont pas cette conscience-là. Il ne faut pas séparer la recherche du système de soins. Un exemple simple, les antibiotiques : il n'y a quasiment plus de recherche qui se fait dans ce domaine. Cela veut dire que dans quelques années, on n'aura aucun moyen de traiter certains types d'affections. Et pourquoi ? Parce que, justement, en amont, les moyens n'ont pas été mis, ni dans le public, par choix politique, ni chez les industriels parce qu'ils font des choix différents, plus rentables, moins risqués...

*Tradition anglosaxonne connue sous le nom de TGIF "Thank God it's Friday"



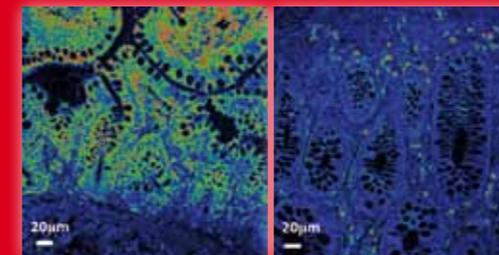
Avant la maladie, il y a souvent la douleur. Les chercheurs, considérant cette dernière comme telle, s'attachent à soigner ce qui est désormais devenu le premier motif de consultation.

Mesure de la perméabilité intestinale dans la maladie de Crohn

Des bactéries contre l'inflammation et la douleur



L'inflammation comme la douleur, font parties des mécanismes de défense essentiels de l'organisme qu'il faut toutefois contrôler lorsqu'ils deviennent récurrents et finissent par détruire les tissus. Déjà décrits au temps de l'empereur Auguste sous les termes « rubor et tumor cum calor et dolor » pour rougeur et gonflement associés à chaleur et douleur, les remèdes efficaces contre ce mal sont toujours terriblement insuffisants. Aujourd'hui, ce qui est devenu le premier motif de consultation chez le médecin, constitue une véritable cible pour les chercheurs.



À droite, côlon d'un patient atteint de la maladie de Crohn marqué par la perte de l'inhibiteur de protéase. À gauche, individu sain.

À Toulouse, les chercheurs travaillent sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les douleurs abdominales touchant près de 15% de la population et plus connues sous le nom de syndrome du côlon irritable. Attribué jusqu'ici trop souvent uniquement à des motifs psychologiques, il se traduit en particulier par de douloureuses crampes abdominales. Pourtant, comme viennent de l'expliquer les chercheurs, si ses origines peuvent bien être liées au stress ou à des traumatismes, ses manifestations biologiques n'en sont pas moins réelles. En cause, des protéases, des enzymes du système digestif permettant notamment de découper les protéines contenues dans l'alimentation et donc de digérer les aliments. Bien que les parois du système digestif soient naturellement protégées pour ne pas devenir les victimes de leur propre mécanisme, les protéases des patients, trop actives, l'attaquent malgré tout. Sous l'effet de cette agression, les nerfs qui sillonnent le côlon, dernière portion du système digestif, transmettent le message de douleur.

Afin de vaincre cette douleur, les chercheurs viennent de créer à partir de bactéries courantes dans notre alimentation, telles que les bactéries du yaourt ou du fromage, des bactéries médicamenteuses. Ces dernières, dont le génome est légèrement modifié, sont capables de délivrer des molécules antagonistes des protéases, limitant l'action de ces dernières et ce, uniquement dans le côlon, portion de l'intestin dans lequel la digestion est quasiment terminée.

N.Vergnolle & al. Nat. Med. 2001 – N.Cenac & al., N.Vergnolle, J. Clin. Invest. 2007.

Pierre CORDELIER Directeur de recherche Inserm

Heureux qui comme Ulysse

La leçon des modèles

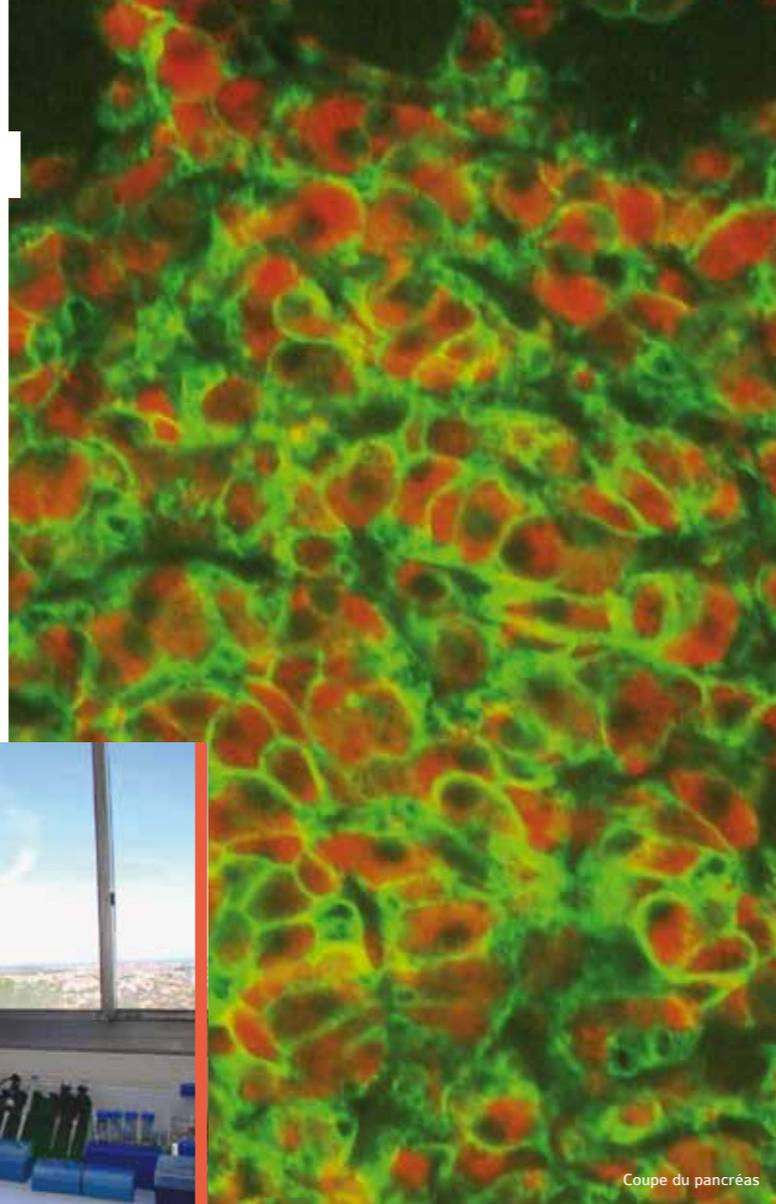
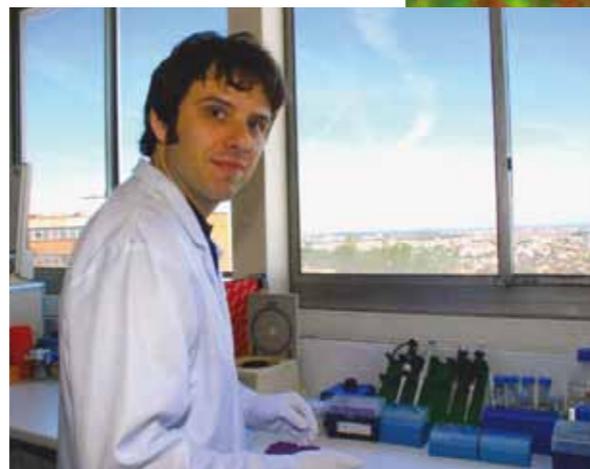
Au grand désarroi de mes parents qui voyaient en moi un ingénieur, je préférais le foot et la biologie aux maths et à la physique ! Au final, c'est la recherche en cancérologie qui l'a emporté, car comme beaucoup, ma famille a été frappée par le cancer. A l'époque dans le laboratoire, on était un peu des hippies heureux de faire de la science en toute transparence! Désormais, la compétition est telle que l'on multiplie les barricades... C'est le hasard des rencontres qui m'a arrimé à cette voie grâce à celui qui est toujours aujourd'hui mon mentor : Louis Buscaïl. Il m'a immédiatement accordé sa confiance, ce qui m'a tiré vers le haut. Alors que jusqu'ici, je n'avais travaillé que dans des petits boulots d'étudiants, je me suis aperçu que des gens comptaient sur moi.

J'avais toujours voulu partir aux USA et un contrat de post-doc [après la thèse] me l'a permis. Bien qu'ayant eu un financement assuré pour 3 ans, qui plus est chez un grand nom, ça a été très dur ! Par rapport à la France, on ne juge pas à priori, en revanche, il ne faut pas les duper. C'est aussi, à l'image de cette société, une recherche égoïste : chacun pour sa carrière et l'appât du gain. Avec une pression tellement forte, basée par exemple sur le renouvellement du titre de séjour, qu'elle pousse parfois à la tricherie. A l'exception de la direction, les autochtones sont absents des laboratoires : le métier de chercheur ne permet pas de gagner autant que chauffeur de bus ou vendeur de pizza ! Ce sont donc les étrangers qui font la majorité du travail.

Autodidacte du management

J'ai tiré les leçons des deux modèles, français et anglais. Le mérite se juge aussi à la personnalité des gens : les voir motivés et intéressés. Je ne suis pas là pour vérifier le nombre d'heures : un ami italien me disait que si l'on travaillait le WE, c'est que l'on n'avait pas assez travaillé la semaine...bon, lui ça l'arrangeait ! Ma stratégie, ce n'est pas de brimer les gens, mais d'en tirer le meilleur, pour eux et pour l'équipe. Bien que l'on ne soit pas formé au management, j'essaie de prendre les choses à la racine. Il faut identifier les problèmes et en discuter tout en restant dans des limites d'exigences et de justesse. C'est sans doute égoïste, mais ce n'est pas toujours rendre service aux personnes que de les garder...Je ne leur explique pas d'entrée mon parcours car cela peut faire vieux combattant, mais il faut parfois faire quelques piqures de rappel pour montrer que ce métier nécessite beaucoup d'investissement personnel.

" Ma stratégie, ce n'est pas de brimer les gens, mais d'en tirer le meilleur, pour eux et pour l'équipe. "



Coupe du pancréas

À la pointe des gènes

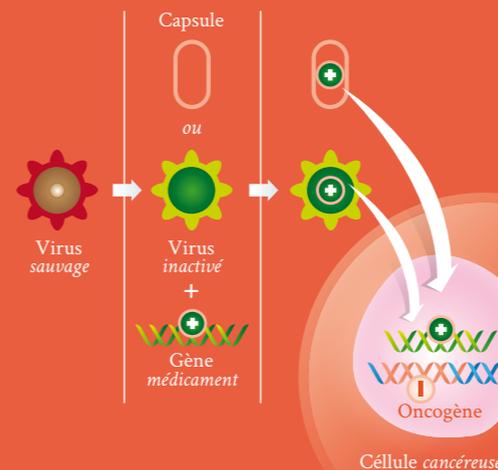


UMR 1037
Inserm / UPS

L'aventure de la thérapie génique

Coup d'éclat, la thérapie génique, médecine porteuse d'espoirs, a déjà permis de sortir les « enfants bulles » de leur prison. Les chercheurs toulousains, pionniers du domaine, visent pour leur part à utiliser cette solution pour un tout autre objectif : soigner le cancer du pancréas. Ce cancer, parmi les plus mortels, est à la fois silencieux et insensible aux thérapies actuelles.

Pourquoi certains cancers réagissent à la chimiothérapie et d'autres non ? Cette question, base des travaux des chercheurs, a permis de prouver que ces cellules étaient dépourvues d'un gène permettant à la chimiothérapie d'agir. Inversement, si ce dernier n'est pas exprimé dans les cellules cancéreuses, c'est bien qu'il constitue un frein à leur expansion.



Les scientifiques ont d'ailleurs prouvé que ce gène jouait un rôle dans la déprogrammation de la mort des cellules cancéreuses, dans la vascularisation des tumeurs et, comme pressenti, dans la chimio-sensibilité.

Le principe de la thérapie génique est d'introduire des gènes ayant un intérêt, en général thérapeutique, dans des cellules. Une cellule cancéreuse étant trop éloignée de son état d'origine, les chercheurs ne visent donc pas à la retransformer en cellule saine, mais à la rendre sensible aux traitements classiques tels que la chimiothérapie afin de permettre une opération de la tumeur. Après avoir isolé les gènes permettant de tuer les cellules tumorales, fallait-il encore trouver le véhicule capable de transporter le tout jusqu'au noyau des cellules incriminées. Une enveloppe contenant les gènes a donc été créée afin de pouvoir pénétrer la cellule. Cette approche, élaborée en collaboration avec le centre d'investigation clinique Biothérapie et l'entreprise Cayla Invivogens, a d'ors et déjà permis de faire régresser des tumeurs dans des modèles pré-cliniques. Alors qu'un essai clinique chez les patients atteints de cancer du pancréas va prochainement débiter, les chercheurs travaillent déjà sur un véhicule plus efficace : des capsules de VIH vidées de leur contenu originel...

P.Cordelier., L.Buscaïl - Human Gene Therapy 2005; Molecular Therapy 2006

Chercheur international

United colors

Originaire des Pays-Bas, j'ai d'abord fait ma thèse à Bâle en Suisse avant de partir aux Etats-Unis pour ensuite revenir à nouveau en Suisse, mais cette fois à Lausanne. Aujourd'hui, je travaille à Toulouse et ne regrette rien ! Les États-Unis étaient une très bonne expérience, mais nous n'avons pas voulu y rester car la culture européenne nous manquait. En Suisse, bien que la qualité de vie et de recherche soit bonne, il nous manquait la « vraie vie », pas uniquement constitué de richesses, de beauté ou prospérité. Quand un collègue m'a un jour parlé d'un poste à « Toulouse », je ne savais pas où cela pouvait bien se trouver... De l'étranger, la France n'a pas la réputation d'être un pays très ouvert, mais nous sommes malgré tout venus en reconnaissance car ma femme, italienne, était plus proche de la culture française que suisse. Et puis, comme on l'avait déjà fait ailleurs, on aurait toujours pu repartir. On s'est pourtant vite rendu compte qu'un grand nombre d'étrangers travaillent dans les organismes de recherche français ! Finalement, très bien accueillis, nous nous sommes adaptés à Toulouse, une ville vivante, et j'y finirai sûrement ma carrière...

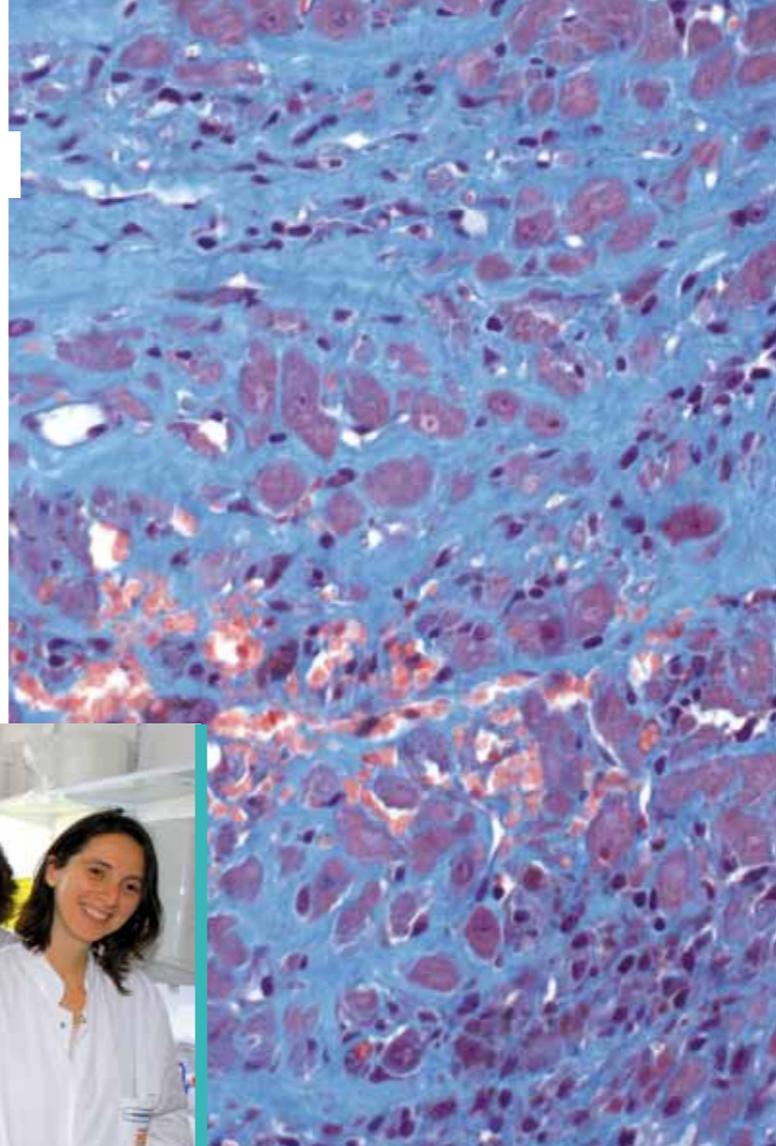
Le bonheur

Les publications scientifiques issues de nos travaux constituent un travail sans fin dans lequel on investit beaucoup d'énergie. Lorsque l'on reçoit la lettre d'acceptation, on est content un jour et puis on pense déjà à la prochaine... Est-ce donc vraiment cela qui nous rend fier ? Non, content mais pas fier. En revanche, ce qui me rend heureux c'est de voir les étudiants grandir. Ils arrivent très jeunes dans l'équipe, à un moment où leur vie est riche en changements. On y contribue et c'est ma plus grande satisfaction, surtout quand on voit qu'ils poursuivent après leur carrière avec succès, parfois en France, parfois à l'étranger. Les publications, c'est éphémère mais ensuite qu'est ce que l'on en fait ? Ce qui compte c'est l'aspect humain.

Je sais aussi que de nombreux étudiants font instinctivement le choix de rester ici, sur Toulouse, parce qu'il y a la famille, la copine... S'ils restent, ils ne gâchent peut-être par leurs qualités, mais très probablement leur carrière scientifique. On sait très bien que pour être recruté au CNRS, à l'Inserm, mieux vaut avoir voyagé. Peu le sont après une carrière Franco-

française. Dans tous les cas, je trouve dommage qu'ils n'aillent pas découvrir le monde et les encourage donc à partir. Vivre dans un pays aide à comprendre un mode de vie et de travail différent. Etre loin de la culture que l'on connaît, d'un milieu rassurant, contribue beaucoup à l'ouverture d'esprit, essentielle dans la recherche... Même si ce n'est pas toujours facile, c'est sûrement enrichissant.

"...ce qui me rend heureux c'est de voir les étudiants grandir."



Rejet chronique d'une greffe de cœur

Vers des greffes éternelles



UMR 1043
Inserm / UPS
CNRS

Inconvénient majeur des greffes d'organes : le système immunitaire, barrière de défense de l'organisme, les assimile à un corps étranger et les attaque, provoquant leur rejet. En conséquence, un traitement « immuno-suppresseur », déprimant l'ensemble du système immunitaire a été élaboré. Cependant, en abaissant cette défense, il augmente également le risque d'infections opportunistes et de cancers... Sans pour autant prévenir le rejet à long terme. Les chercheurs de Toulouse se sont donc tournés vers une autre piste.

Au cours de leur maturation, les lymphocytes, soldats du système immunitaire, sont conçus pour être les ennemis spécifiques d'une cible donnée. Comme l'organisme ne peut prévoir les menaces auquel il sera confronté, il produit de manière aléatoire une très vaste palette de lymphocytes parmi lesquels se trouvera aussi bien l'antagoniste d'un virus qu'un soldat pouvant s'en prendre à l'organisme. Afin d'éviter ce sabotage, un mécanisme de contrôle élimine donc ceux reconnaissant l'organisme, le « soi ». Cependant comme tout procédé biologique, forcément imparfait, une voie de sécurité existe. Il s'agit des lymphocytes Treg, « reg » pour régulateurs, car leur rôle est justement de réguler, de calmer, les réactions immunitaires non souhaitées.

Les chercheurs ont donc pensé à utiliser ces deux mécanismes pour « éduquer » le système immunitaire du receveur. Pour le premier, ils ont procédé à une greffe de moelle osseuse, siège de la création et de la sélection des lymphocytes alors que pour le second, ils ont injecté, après avoir accru leur population au contact des cellules du donneur, des Treg.

Ces deux procédés vont donc d'une part induire une tolérance aux cellules ou à l'organe du donneur et d'autres part calmer malgré tout les réponses immunitaires pouvant se produire à l'encontre de la greffe. Dernière étape de l'opération, d'autres tissus, comme la peau ou le cœur, provenant du même donneur, ont pu être transplantés avec succès. Bilan, pour la première fois, ces greffes n'ont été rejetées ni à court ni à long terme. Bien que ces résultats soient encourageants et les opérations déjà réalisées avec succès chez des souris, des difficultés restent encore à surmonter pour pouvoir transférer cette découverte chez l'homme...

O.Joffree..., et J.van Meerwijk. Blood 2004 - Nature Medicine, 2008



Yara BARREIRA Médecin vétérinaire, ingénieur Inserm, directrice Anexplo&CREFRE*

Une vétérinaire dans la recherche



De Rio à Toulouse

Comme mon père, j'ai toujours voulu devenir vétérinaire. Comme il travaillait à l'université de Rio de Janeiro, nous avions une maison sur le campus, dans le voisinage de l'hôpital vétérinaire et depuis mes 5 ans, je descendais la colline pour m'y balader. Le week-end, je le suivais dans les fermes, pour soigner les animaux... J'ai d'ailleurs toujours eu des animaux : des chiens, des chats, un cheval et même un mouton ! Je ramenais tous ceux que je trouvais dans la rue et mon père s'en occupait !

Après mes études de vétérinaire, une de mes enseignantes m'ayant transmis son amour de la France, j'ai décidé d'y suivre un doctorat. J'y suis alors venue à 33 ans avec mes 2 enfants et, craignant le froid, je me suis dit qu'il valait mieux être le plus au sud, à Toulouse ! Lors de cette formation, je me suis rendu compte que même si j'aimais l'enseignement ou le côté médical, la recherche me plaisait davantage. Après l'avoir complétée par un court séjour plus au nord, à Newcastle, j'ai pu assurer le poste de responsable du service de chirurgie expérimentale de Ranguéil. Alors qu'à l'époque, sur ce site, la recherche était surtout basée sur de l'*in-vitro*, le directeur scientifique local, Max Lafontan, pressentait déjà l'importance de disposer d'une animalerie de qualité à Ranguéil. On m'a donc d'abord demandé d'y participer... puis j'ai construit le projet avec les chercheurs pour finalement, après réussite au concours, gérer le service pour l'Inserm et ses partenaires (UPS, CNRS et CHU de Toulouse).

L'expérimentation animale

Parce que je suis là pour travailler avec les chercheurs, je dois d'abord comprendre leurs besoins. On met ensuite en place des modèles prédictifs et des modèles témoins qui serviront de référence. Même si on doit minimiser l'utilisation des animaux dans la recherche, on ne peut parfois faire autrement. Afin de concilier fiabilité des résultats et éthique animale, je m'en occupe donc. Par exemple, si on manipule les animaux dans un environnement stressant, ils vont sécréter des phéromones pour alerter les autres... et cela va fausser toutes les mesures. Je considère que le bien-être animal est obligatoire à l'obtention de résultats de bonne qualité scientifique. En tant que vétérinaire, je pensais donc que j'avais une place dans le milieu de la recherche. Alors que je suis arrivée ne connaissant personne, je me suis aperçu que ma façon de penser, mes objectifs scientifiques et éthiques ont été pris en compte. J'ai pu ainsi devenir une des actrices de l'évolution de la zootechnie sur Toulouse.

"...le bien-être animal est obligatoire à l'obtention de résultats de bonne qualité scientifique."

*Centre régional d'exploration fonctionnelle et de ressources expérimentales

CASDEN, la banque de l'Éducation, de la Recherche et de la Culture

Solidarité

Engagement



Proximité

Confiance

La CASDEN a construit son succès sur une vocation. Une approche fondée historiquement sur la mise à disposition d'un service et non sur l'exploitation d'une activité. Sa logique de fonctionnement n'est pas celle du profit à court terme, elle est guidée par la stabilité et la pérennisation de son activité dans l'intérêt de tous : c'est le fondement même de la solidarité coopérative. Créée et gérée par des enseignants, la CASDEN cultive et porte une vision originale de l'économie pour servir au mieux les intérêts de ses Sociétaires en respectant les règles fondamentales de l'économie sociale : l'égalité et la solidarité.

La CASDEN n'est pas seulement une banque, c'est une histoire pour faire vivre et développer un idéal de solidarité, un style de relations qui font que ses Sociétaires se reconnaissent dans leur banque. Les résultats de la CASDEN démontrent qu'un système coopératif peut s'inscrire durablement dans le paysage économique. Ce modèle puise sa force dans la proximité avec les Sociétaires et l'ancrage territorial. Dans l'Enseignement Supérieur et la Recherche, un réseau de Chargées de Relation accompagne les personnels des Universités, Grandes Ecoles et Organismes de Recherche.

La CASDEN a développé ses relations avec ces établissements pour favoriser la construction de projets qui participent à la vie des personnels et à la diffusion de la culture scientifique. Elle partage la volonté de promouvoir leurs actions et s'engage à leurs côtés ainsi qu'auprès des institutions qu'ils représentent.

Ainsi, la CASDEN accompagne l'INSERM dans la réalisation de ses objectifs en matière d'information scientifique sur la santé et la recherche de la vie. Son soutien au livret « Une histoire, des hommes : au cœur de la vie » illustre parfaitement cette collaboration. La CASDEN affirme ses valeurs d'entraide et de solidarité dans un monde où aujourd'hui tout se consomme et rien ne se donne.

Une vision de long terme dans l'intérêt des Sociétaires et une proximité professionnelle, géographique et d'accompagnement.

casden



BANQUE POPULAIRE

Venez nous rencontrer... Nous parlerons ensemble de vos projets

■ Céline PITOU - Tél. : 06 82 55 44 04 - celine.pitou@casden.banquepopulaire.fr

■ www.casden.fr

Guy SERRE Médecin biologiste au CHU de Toulouse,
enseignant / chercheur UPS et directeur du laboratoire

L'histoire d'un test diagnostique

L'idée...

Mes recherches sur la polyarthrite rhumatoïde ont commencé un peu par hasard, mais mon histoire familiale m'avait sensibilisé à cette maladie : une de mes tantes en était atteinte et j'ai vécu, enfant, au côté d'une femme lourdement et définitivement handicapée. Au début des années 80, le seul examen biologique capable d'aider à diagnostiquer cette maladie, était un test peu spécifique. Il était clair qu'un marqueur permettant d'identifier la polyarthrite parmi toutes les formes de rhumatismes, permettrait de la soigner plus tôt et mieux. Jeune assistant au CHU, une coïncidence m'a mis sur la piste d'anticorps associés à la maladie. Suivant mon intuition, je me suis procuré avec l'aide des rhumatologues toulousains, des échantillons sanguins de patients atteints de maladies rhumatismales et ai pu vérifier que ces anticorps étaient bien caractéristiques de la polyarthrite. Ensuite, avec mon équipe, par un travail assez long et délicat, nous avons caractérisé les molécules reconnues par ces anticorps. Nous tenions alors le marqueur de la maladie et la possibilité de développer des tests pour sa détection !

...et le jeu collectif

Au fur et à mesure que nous avançons, notre laboratoire hospitalier nous permettait de valider les résultats de nos recherches. Prenant alors conscience de l'importance médicale de leurs applications, nous avons protégé nos résultats par des brevets. Ensuite, une association étroite entre l'UPS, le CHU de Toulouse et la société Biomérieux a permis de mettre sur le marché un premier test... Au total, plus de 10 ans ont été nécessaires.

J'ai émergé à une époque où il était encore possible de créer et développer son laboratoire universitaire comme on crée et développe sa « petite entreprise ». Pour réussir notre opération de valorisation, il a fallu discuter puis négocier avec des industriels du diagnostic. Je n'avais ni famille, ni ami dans ce milieu pour me montrer la voie, alors bien sûr, j'ai fait quelques erreurs ! Mais nos collaborations industrielles m'ont donné très tôt une relative indépendance financière et ont permis de soutenir de jeunes chercheurs dont beaucoup ont intégré ensuite la recherche publique. Finalement, même si cela a pris plus de temps que prévu, nous avons vu juste et sommes arrivés au bout du processus de valorisation. Pour y parvenir, pas de secret : beaucoup s'impliquer, faire preuve de persévérance et surtout, croire en soi et en son projet. Mais quand on s'adonne à la recherche avec passion, comme dans tous les métiers créatifs, le travail devient un plaisir ! Aujourd'hui, alors que le test est utilisé sur toute la planète, nos recherches continuent vers le décryptage des mécanismes de la polyarthrite rhumatoïde et la recherche de nouveaux traitements spécifiques.

" ...beaucoup s'impliquer, faire preuve de persévérance et surtout, croire en soi et en son projet. "



Fibrine entourant les éléments du sang

Un test pour identifier la polyarthrite rhumatoïde

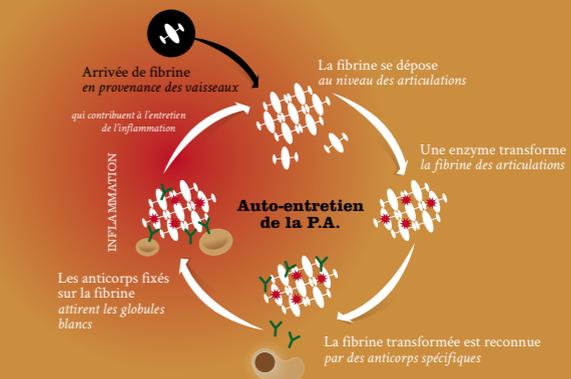
Les rhumatismes, contrairement aux croyances encore répandues, ne sont pas l'apanage des personnes âgées. Si cette image d'Epinal demeure malgré tout, c'est que, faute d'être détectées et donc soignées suffisamment tôt, ces affections persistent et sont finalement plus fréquentes dans les âges avancés. Afin de soigner plus tôt les patients, les chercheurs ont développé un test fiable et rapide permettant de détecter une des principales responsables : la polyarthrite rhumatoïde (PR).

Parmi les nombreuses maladies se manifestant par des rhumatismes, la PR, présente un statut à part. Non seulement sa fréquence est élevée ($\approx 0.5\%$ en France) mais elle peut se déclarer également chez des personnes jeunes et aboutir à un handicap chronique. Son origine encore inconnue, est peut-être à chercher à l'extérieur de notre organisme, mais elle se traduit, à l'intérieur, par un dérèglement durable du système immunitaire. En effet, ce dernier, habituellement garant de notre défense contre les virus et autres bactéries, prend cette fois notre propre organisme pour cible, l'attaquant au niveau des articulations : c'est une maladie « auto-immune ».

Les traitements sont d'autant plus efficaces qu'ils sont prescrits tôt dans son développement. Les chercheurs se sont donc attachés à trouver ce qui distingue cette maladie des autres inflammations articulaires. Ils ont repéré une caractéristique de la maladie : la présence d'un type particulier d'auto-anticorps.

Les anticorps sont habituellement fabriqués par le système immunitaire pour bloquer les éléments indésirables et donner l'alerte. Dans le cas de la maladie, ces derniers viennent se fixer sur une protéine présente dans les articulations, initiant puis entretenant une inflammation destructrice. Après plusieurs années de recherche et un accord avec des industriels, les chercheurs ont développé un test basé sur la détection de ces anticorps, permettant de diagnostiquer beaucoup plus tôt cette affection.

Publications : G. Serre et coll., J Clin Invest 1993, 1995 ; J Immunol 1999, 2001, 2005 ; Arthritis Rheum 2002, 2005 ; Ann Rheum Dis 2004, 2005.



Auto-anticorps révélés par immunofluorescence



Ce livret vous est proposé par :



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Midi-Pyrénées / Limousin

Grâce au soutien de :



« Une histoire, Des Hommes :
Au cœur de la vie » est cofinancée
par l'Union Européenne.
L'Europe s'engage en Midi-Pyrénées
avec le Fond Européen
de Développement Régional.

En partenariat avec :



Directrice de la publication : Mireille Blanc
Rédacteur en chef : Gaël Esteve
Relecture : Christine Ferran
Conception graphique & artistique : Nuances communication
Imprimé par :

IMPRIMERIE sur du papier issu de forêts gérées durablement
avec des encres végétales



escourbiac



Crédits photos portraits : Gaël Esteve sauf p4 : ©P.Fabre et p26 : ©Inserm – P.Latron / Crédits photo couverture : ©Inserm - P.Dournaud / Crédits photos scientifiques de gauche à droite : p.1 : ©Inserm - W.Habeler / p.283 : ©Inserm - M.Depardieu, ©Inserm - Y.Saoudi / p.485 : ©Inserm - J.-P.Guértaud / p.687 : ©Inserm - P.Dournaud, ©Inserm – UMR825 / p. 889 : ©Inserm - W.Habeler / p.10811 : ©Inserm - D.Letourneur, ©Inserm - M.Depardieu / p.12813 : ©Inserm - J. Leung-tack, ©Inserm - UMR1048 / p.14815 : ©Inserm - A.Bouloumie, ©CNRS - UMR1031 / p.16 : © UPS - A.labat / p.18819 : ©Inserm - D.Pissaloux, ©CNRS - J.-S.Hoffman / p.20821 : ©Nuances communication / p.22823 : ©Inserm - D. Dantchev, ©Inserm - L.Pelletier / p.24825 : ©Inserm - P.Latron, ©Inserm - A.Perrier / p.26827 : ©Inserm - G.Evrard, ©Inserm - P.Brousset / p.28829 : ©Inserm - UMR872, ©Inserm - K.Haffen / p.30831 : ©Inserm - P.Latron, ©Inserm - N.Vergnolle / p.32833 : ©Inserm – U872 / p.34835 : ©Inserm – J.van MeerWijk / p.36 : ©Inserm – G.Esteve / p.38839 : ©Inserm