

Soirée de la recherche médicale de la Fondation de France

Jeudi 15 février 2018
Collège de France, Paris

La recherche médicale est au cœur des priorités de la Fondation de France. Portée par la volonté d'ouvrir la voie à de nouvelles avancées dans la lutte contre les maladies, la Fondation de France attribue chaque année dix millions d'euros à des équipes de recherche fondamentale et appliquée portant des projets innovants et audacieux.

Prix Jean Valade

Découverte médicale à application rapide

Karine Clément, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Nicolas Venteclef, centre de recherche des Cordeliers, Paris

Prix Médisite en neurosciences

Neurosciences

Éric Bellefroid, université libre de Bruxelles, Belgique

Carole Rovère, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, Valbonne

Prix de recherche en alcoologie

Alcoologie

Jean Adès, université Paris-Diderot

Miléna Spach, ministère des Solidarités et de la santé, Paris

Prix Marie-Ange Bouvet Labruyère

Maladies de la myéline

Carlos Parras, Institut du cerveau et de la moelle épinière, Paris

Prix Philippe Chatrier

Maladie d'Alzheimer

Emmanuel Cognat, groupe hospitalier Saint-Louis, Lariboisière, Fernand-Widal, Paris

Prix Éliane et Gérard Pauthier

Maladies rares

Luc Dupuis, université de Strasbourg

Prix Thérèse Lebrasseur

Recherche sans vivisection

Simon Cauchemez, Institut Pasteur, Paris

Prix Georges Zermati

Récompense un chercheur de l'Institut Pasteur

Jean-Paul Latgé, Institut Pasteur, Paris

Prix Jacques Monod

Régulations cellulaires

Camille Danne, Institut Pasteur, Paris

Pedro Escoll, Institut Pasteur, Paris

Prix de la Fondation de l'œil

Ophtalmologie et sciences de la vision

Nicolas Chassaing, CHU de Toulouse

Prix de la Fondation de l'œil – Clemessy Services

Florian Sennlaub, Institut de la vision, Paris

Prix Sœurs Lucie et Olga Fradiss

Cancérologie

Nadia Elkhatib, Gustave Roussy, Villejuif

Grand Prix de la recherche de la Fondation de France

Santé publique

Vahid Asnafi, hôpital Necker-Enfants malades, Paris

L'obésité sur tous les fronts

Karine Clément



- Endocrinologue-nutritionniste à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris
- Responsable de l'équipe «Nutriomique» (UMR 1166), Inserm-Sorbonne Université, à Paris

«L'obésité est une maladie complexe: elle concerne plusieurs organes, comme le tissu graisseux, le cerveau, les muscles, le foie ou l'intestin et la manière dont ils dialoguent entre eux», annonce d'emblée Karine Clément, qui a publié quelque 300 articles scientifiques sur le sujet. Toute l'originalité de son équipe de recherche est d'avoir attaqué cette affection sur plusieurs fronts.

Elle a ainsi découvert que les tissus graisseux des personnes obèses étaient touchés par la fibrose. Et que plus celle-ci était développée, moins les efforts pour perdre du poids étaient efficaces. Pour contrer ce phénomène, elle teste actuellement des traitements visant à comprendre puis empêcher l'apparition de fibrose chez la souris.

Avec son équipe, elle a également montré que le microbiote, cet ensemble de micro-organismes et autres parasites tapis dans l'intestin, présentait une perte de diversité substantielle chez les personnes obèses. Elle conçoit actuellement une «nutrition personnalisée» afin de rétablir celle-ci dans toute sa diversité en fonction du profil de la flore de chacun des malades.

Enfin, elle teste actuellement chez l'homme un médicament contre des formes sévères d'obésité dans lesquelles les patients pèsent souvent 150 ou 200 kilos. Grâce à ce traitement, les pertes de poids sont considérables, de l'ordre de 40 kilos. «Pour un médecin, voir ses travaux de chercheur devenir aussi utiles, c'est une immense satisfaction», témoigne-t-elle.

Pourra-t-on prédire le risque de devenir diabétique ?

Nicolas Venticlef



- Biologiste moléculaire à l'Inserm (UMR S1138)
- Chef d'équipe «Inflammation métabolique dans le diabète de type 2 et ses complications», centre de recherche des Cordeliers, à Paris

D'où vient le diabète de type 2? Nicolas Venticlef et son équipe ont montré que, chez les personnes suivant des régimes hypercaloriques et devenues obèses, la manière dont l'ADN est lu est altérée. De petites protéines, appelées corégulateurs de la transcription, se fixent sur l'ADN des cellules de ces personnes, et modifient la manière dont il est interprété dans un sens qui favorise l'apparition d'un diabète. «Une étude sur 60 personnes a montré que quand on rétablit, chez les patients obèses, un niveau normal de l'une de ces protéines, appelée GPS2, on arrête la progression du diabète de type 2», indique Nicolas Venticlef.

Par ailleurs, le chercheur a découvert sur l'ADN des modifications induites par ce genre de protéines qui pourraient prédisposer les personnes saines à devenir diabétiques. Des molécules appelées groupements méthyl ont été identifiées à des endroits précis de l'ADN. Elles constituent des altérations «dormantes» qu'un stress dans l'environnement, par exemple le fait de devenir obèse, pourrait réveiller pour déclencher un diabète. «J'espère que, grâce à ces connaissances, nous pourrions prédire le risque pour une personne de développer un diabète», indique Nicolas Venticlef.

La Fondation Jean Valade

Créée en 1994, la Fondation Jean Valade attribue chaque année deux prix – un prix senior et un prix pour un jeune chercheur – récompensant chacun une découverte dans le domaine médical qui trouve une application diagnostique, physiopathologique ou thérapeutique rapide. Ils sont destinés à distinguer les travaux de chercheurs francophones (y compris au-delà des frontières françaises).

Le prix senior est doté de 35 000 euros et le prix jeune chercheur de 18 000 euros. Les lauréats sont désignés par un jury composé d'experts français et étrangers, présidé par le P^r Pierre Ronco, membre de l'Académie nationale de médecine.

Juger les autres est toujours un défi nécessitant bienveillance et exigence. Rien ne serait possible sans un jury d'experts mettant au premier plan qualité de la science, innovation au service des découvertes et originalité des parcours. C'est dire combien le choix du jury, loin des conflits d'intérêt de toute sorte, est important.

Pierre Ronco, président du jury

Le maître de la douleur

Éric Bellefroid



- Biologiste du développement
- Directeur du laboratoire de génétique du développement, université libre de Bruxelles
- Professeur à l'université libre de Bruxelles

Le gène maître contrôlant la mise en place des neurones spécialisés dans la perception la douleur, les nocicepteurs, voilà ce qu'Éric Bellefroid étudie avec son équipe. Lorsqu'il est modifié, muté, ce gène entraîne chez l'homme une maladie rare, le syndrome d'insensibilité congénitale à la douleur. Depuis leur naissance, les personnes concernées ne réagissent tout simplement pas aux stimuli douloureux. Car en l'absence de ce gène maître, baptisé Prdm12, les nocicepteurs ne se développent pas. À l'occasion de travaux dont les résultats n'ont pas encore été

publiés, l'équipe a élucidé les mécanismes par lesquels Prdm12 lance le développement des nocicepteurs chez les fœtus.

Serait-il possible d'utiliser cette connaissance pour concevoir de nouveaux médicaments à destination des personnes souffrant de douleurs chroniques, pour lesquelles il manque actuellement des solutions thérapeutiques? C'est ce que souhaite Éric Bellefroid: « Notre espoir est que la protéine codée par le gène Prdm12 soit une cible intéressante pour le développement de nouveaux médicaments ».

La clé de l'obésité?

Carole Rovère



- Chargée de recherche à l'Inserm
- Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, CNRS-UMR 7275, à Valbonne

A-t-on trouvé l'une des clés de l'obésité, cette maladie grave qui touche plus d'une personne sur dix dans le monde? Des études récentes laissent penser que c'est l'inflammation d'une structure du cerveau chargée de réguler la prise alimentaire, l'hypothalamus, qui serait à l'origine de la maladie, au moins en partie. Et que c'est l'ingestion de certaines graisses qui déclencherait cette réponse inflammatoire. Reste à comprendre quels sont les mécanismes sous-jacents au niveau des cellules du cerveau. « Je compte observer dans l'hypothalamus, avec une précision inédite, des cellules qu'on appelle astrocytes et microglie en présence

de certains lipides. Si elles changent de forme, qu'apparaissent des prolongements plus épais, une structure plus ou moins rétractée, que leur nombre augmente, ce pourrait être le signe qu'elles sont à la source de l'inflammation dans le cerveau », décrit Carole Rovère.

Pour cela, elle utilise une méthode novatrice de pharmacogénétique, appelée Dredd, qui permet de contrôler *in vivo* l'activation ou l'inhibition des astrocytes ou de la microglie chez l'animal, au moment et dans la région choisis par l'expérimentateur, au moyen d'une sorte de bouton on/off moléculaire, afin de vérifier si cela augmente ou réduit la prise alimentaire.

La Fondation Médisite

La Fondation Médisite a été créée en 2014 par une société d'information en ligne dont l'un des principaux sites est dédié aux questions de santé. Souhaitant rester au plus proche des préoccupations de ses lecteurs, l'entreprise Planet.fr a choisi d'orienter son projet philanthropique dans le champ de la recherche médicale, et plus précisément le soutien à la recherche fondamentale et clinique dans tous les domaines des neurosciences. Financer des travaux innovants sur les maladies du système nerveux et le développement de nouvelles approches thérapeutiques, c'est tout mettre en œuvre pour accélérer la recherche et faire émerger les informations positives de demain.

Les lauréats des prix, dotés de 20 000 euros chacun, sont désignés par le comité scientifique de la Fondation Médisite, présidé par William Rostène, directeur de recherche émérite Inserm.

« Comment ne pas voir les progrès des neurosciences, le dynamisme des candidats et de leurs équipes de recherche dans les projets présentés lors de cette deuxième année d'attribution des prix de la Fondation Médisite! »

William Rostène, président du jury

Une vie consacrée à l'alcoologie

Jean Adès



- Ancien chef de service à l'hôpital Louis-Mourier, à Colombes
- Ancien responsable de l'unité psychiatrie de l'hôpital Bichat – Claude Bernard, à Paris
- Professeur émérite de psychiatrie à l'université Paris-Diderot

Fait peu commun pour un psychiatre à l'époque, Jean Adès s'est intéressé au comportement addictif des personnes alcooliques dès les années 1970 et pas uniquement aux conséquences neurologiques et psychiatriques de la maladie.

Il a écrit de nombreux ouvrages parmi lesquels *Les Conduites alcooliques et leurs traitements*, guide facilitant le repérage clinique et la démarche thérapeutique vis-à-vis des conduites alcooliques, qui a marqué son époque. Le chercheur a particulièrement étudié les relations entre l'alcoolisme, les troubles psychiatriques et les maladies mentales.

Bien des spécialistes en alcoologie ont été formés par lui dans ce qui a été appelé «l'école de Colombes», qu'il animait. Avec l'un d'eux, Philip Gorwood, qui dirige actuellement une unité de l'Inserm à l'hôpital Sainte-Anne à Paris, il a mis en évidence un certain nombre de gènes susceptibles de favoriser les comportements alcooliques.

«Les quarante dernières années ont été marquées par l'apparition de médicaments capables d'aider les personnes alcooliques. Surtout, les personnes malades ne se sentent plus aussi stigmatisées, ce qui les aide à faire face à leurs troubles», analyse Jean Adès.

Ce qui motive les jeunes à boire de l'alcool

Miléna Spach



- Adjointe au chef du bureau appui à l'évaluation et aux études régionales, direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), au ministère des Solidarités et de la santé

Quels sont les éléments qui motivent les jeunes à boire de l'alcool? Cette question fondamentale sous-tend la thèse d'économie que Miléna Spach a soutenue à l'université Paris 1 Panthéon-Sorbonne. Son analyse montre que plus ils disposent d'argent, plus augmente chez eux la probabilité de consommer de l'alcool, mais aussi du tabac et du cannabis. Tel est l'enseignement d'un questionnaire qu'elle a conçu et auquel ont répondu 520 adolescents de France âgés de 14 à 17 ans

Employant la même méthode, elle a montré que plus un adolescent perçoit ses pairs comme

étant consommateurs d'alcool (ainsi que de tabac et de cannabis), plus il risque de le devenir lui-même. Et aussi qu'entretenir des amitiés profondes et solides diminuait les chances de boire précocement.

Il ressort également de son étude qu'augmenter le prix des spiritueux réduit chez les jeunes la consommation de spiritueux mais aussi de tabac, signe qu'ils sont consommés conjointement. «Avec la possibilité de les taxer, les pouvoirs publics détiennent un levier d'action puissant sur la consommation de substances addictives», indique Miléna Spach.

La Fondation pour la recherche en alcoologie

La Fondation pour la recherche en alcoologie a pour vocation de développer et partager la connaissance sur l'alcool et ses effets, avec l'ambition de contribuer à l'amélioration de la santé publique. Elle initie et participe à toutes les recherches sur l'alcool jugées pertinentes en sciences biomédicales et/ou en sciences humaines et sociales, et en communique les résultats.

Trois grands thèmes seront explorés au regard de parcours de vie:

- l'étude du contexte et des conditions d'entrée dans les différents modes de consommation (maîtrisée, mésusage, dépendance) d'alcool;
- l'étude des conséquences biocliniques, comportementales, cognitives et relationnelles du mésusage et de la dépendance;
- l'étude des processus et situations de sortie du mésusage et de la dépendance vis-à-vis de l'alcool.

Les lauréats des prix, dotés de 5 000 euros pour le prix de la Fondation et de 2 000 euros pour le prix «jeune chercheur», sont désignés par le comité scientifique après examen des dossiers de candidature.

«Le jury est constitué de 11 experts de formation diverse (biochimie et biologie, psychiatrie et gastrologie, histoire et sociologie, anthropologie et santé publique, épidémiologie) afin de refléter la diversité nécessaire à une bonne intégration de tous les facteurs en jeu dans cette pathologie grave qu'est l'alcoolisme.»

Philip Gorwood, professeur d'addictologie à l'hôpital Sainte-Anne - université Paris-Descartes, président du comité scientifique de la Fondation pour la recherche en alcoologie

Carlos Parras



- Biologiste Inserm de l'équipe «Origine des oligodendrocytes et interactions neurovasculaires» (U1127)
- Institut du cerveau et de la moelle épinière, à Paris

Régénérer des cellules essentielles

Quelle est l'origine des cellules du cerveau ? C'est à cette question simple dans sa formulation mais complexe à traiter qu'est dédié le travail de l'équipe de Carlos Parras. Et parmi les cellules du cerveau, c'est sur les oligodendrocytes que se porte l'attention de ce biologiste.

Depuis longtemps, on sait qu'ils fabriquent la gaine de myéline qui entoure l'axone des neurones dans lequel circule l'influx nerveux, un peu comme le manchon de caoutchouc protège le fil de cuivre des fils électriques. «Voici quelques années, on a appris que les oligodendrocytes fournissent également de l'énergie aux neurones sous forme de lactate et qu'ils jouent un rôle dans la plasticité cérébrale, c'est-à-dire la capacité du cerveau à réorganiser ses connexions internes pour s'adapter à de nouvelles conditions», explique Carlos Parras.

Les oligodendrocytes sont essentiels au bon fonctionnement du cerveau comme le montre l'exemple de la sclérose en

plaques. Cette maladie grave, qui touche une personne sur mille et entraîne des handicaps moteurs et cognitifs, trouve sa source dans la destruction de ces cellules du cerveau. Les oligodendrocytes sont habituellement capables de se régénérer, mais ce mécanisme semble enrayé dans le cas de la sclérose en plaques. Des sortes de boules appelées nucléosomes empêchent l'expression des gènes nécessaires à la maturation des cellules précurseurs, faites pour produire de nouveaux oligodendrocytes. Carlos Parras a découvert que des molécules appelées remodeleurs de la chromatine, capables de déplacer les nucléosomes et de rétablir l'expression des gènes, permettent de générer des nouveaux oligodendrocytes. Cette découverte n'a pas que des implications dans la sclérose en plaques mais aussi dans d'autres maladies comme le syndrome CHARGE, maladie génétique rare, ainsi que l'autisme.

La Fondation Marie-Ange Bouvet Labruyère

Cette fondation a été créée en 2005 par les quatre enfants de Madame Bouvet Labruyère. Ces derniers ont souhaité que leur fondation récompense, entre autres, un chercheur ou une équipe de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière pour ses travaux innovants sur les maladies de la myéline.

Le lauréat de ce prix, doté de 20 000 euros, est désigné par le conseil scientifique de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, présidé par le Pr Alexis Brice, directeur général de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière.

« Le Prix Marie-Ange Bouvet Labruyère permet chaque année de soutenir les travaux de chercheurs d'exception sur la sclérose en plaques. Cette année, nous sommes très heureux de l'avoir attribué au Dr Carlos Parras pour ses travaux sur la (re)myélinisation, porteurs d'espoir pour les patients. »

Alexis Brice, président du jury

Alzheimer au fond des yeux

Emmanuel Cognat



- Neurologue
- Centre de neurologie cognitive du groupe hospitalier Lariboisière - Fernand Widal - Saint-Louis (AP-HP)
- Équipe Inserm «Biomarqueurs et neurocognition» (UMRS 942)

« Pour mieux lutter contre la maladie d'Alzheimer, il faudrait pouvoir la détecter très tôt grâce à des biomarqueurs peu coûteux, non-invasifs et facilement accessibles, détaille Emmanuel Cognat. Cela permettrait de traiter précocement les personnes touchées par la maladie. » Aussi étonnant que cela paraisse, c'est peut-être au fond de l'œil que se trouve l'un de ces biomarqueurs tant attendus. « La maladie d'Alzheimer se caractérise par la mort de neurones, y compris dans la rétine, qui est un prolongement du cerveau », explique Emmanuel Cognat. Conséquence de la perte de ces cellules nerveuses, la rétine s'affine. Le phénomène a déjà été observé, mais pourrait-il servir à diagnostiquer la maladie ? Et est-il spécifique de la maladie d'Alzheimer ? C'est pour le savoir que le neurologue s'apprête à mener une étude sur 150 patients qui ont tous subi une ponction lombaire dans le cadre des soins conventionnels. Ce moyen de diagnostic, dont l'acceptabilité a été améliorée mais qui demeure invasif, permet de déterminer

lesquels au sein de ce groupe sont malades, par le dosage de biomarqueurs dans le liquide céphalorachidien. Mais ce n'est pas tout. Dans une autre étude, Emmanuel Cognat voudrait investiguer la responsabilité d'une voie de signalisation, c'est-à-dire d'une cascade de réactions biochimiques, dans le développement de certains aspects de la maladie. « Quand on réduit l'activité de cette voie de signalisation chez les souris prédisposées au développement des lésions de la maladie d'Alzheimer, il semble qu'on protège les synapses, c'est-à-dire les zones de contact entre neurones assurant un rôle essentiel, la transmission du signal nerveux. Notre but, c'est de tenter de le confirmer. » Et aussi de vérifier s'il n'y aurait pas un lien entre cette voie de signalisation, l'altération des synapses et les phénomènes d'inflammation du cerveau connus dans la maladie. « Si c'était le cas, cette étude pourrait ouvrir sur de nouvelles pistes de traitement contre la maladie d'Alzheimer », signale Emmanuel Cognat.

La Fondation Philippe Chatrier

La Fondation Philippe Chatrier a été créée en 2001 par Jean-Philippe Chatrier en mémoire de son père, Philippe Chatrier, qui dirigea la Fédération internationale de tennis et la Fédération française de tennis, consacra sa vie au développement de ce sport, et décéda des suites de la maladie d'Alzheimer. Elle finance la recherche sur cette maladie et bénéficie de soutiens financiers, particulièrement de celui de la Fédération française de tennis et du trophée de golf Philippe Chatrier.

Le prix Philippe Chatrier récompense un jeune chercheur pour un travail de recherche fondamentale ou clinique dans le domaine de la maladie d'Alzheimer.

Le lauréat de ce prix, doté de 5000 euros, est désigné par les experts scientifiques de la Fondation Philippe Chatrier, dont le comité exécutif est présidé par Catherine Sabbag Nahoum.

Philippe Chatrier marqua le tennis moderne, fut à l'origine du tournoi de Roland Garros dans sa forme actuelle et fit revenir le tennis dans les jeux olympiques. En sa mémoire, la Fondation Philippe Chatrier soutient la recherche sur la maladie d'Alzheimer et s'associe aux prix décernés par la Fondation de France.

Catherine Sabbag Nahoum, présidente du comité exécutif de la Fondation Philippe Chatrier

Jusqu'au patient atteint de sclérose latérale amyotrophique

Luc Dupuis



- Chercheur Inserm en neurosciences
- Directeur de l'unité Inserm 1118 « Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence », à Strasbourg
- Directeur scientifique du Centre de recherche en biomédecine de Strasbourg

« Guérir des souris, c'est très bien, mais je veux aller jusqu'au patient, affirme Luc Dupuis de façon résolue. J'aimerais qu'à la fin de ma carrière, plusieurs nouveaux traitements aient vu le jour. » Les résultats des recherches de ce neuroscientifique strasbourgeois sont déjà importants dans le domaine de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Aussi appelée en France maladie de Charcot, c'est une affection particulièrement grave : elle mène au décès en trois à cinq ans après une paralysie progressive associée à une perte de poids.

Dès sa thèse, en 2004, Luc Dupuis a découvert qu'un régime hypercalorique permettait de prolonger la vie de souris atteintes. « La surprise était totale », témoigne-t-il. À l'époque, on considérait plutôt que, face à une paralysie en développement, il valait mieux réduire la masse corporelle et donc perdre du poids.

Depuis, les pratiques ont été transformées : les centres de référence de la maladie prescrivent un régime hypercalorique aux patients.

Le chercheur a également découvert la source de la raideur musculaire, aussi appelée spasticité, que l'on rencontre chez les personnes touchées par la maladie. Il s'agit de cellules du cerveau, des neurones à sérotonine, dont l'action est contrôlée par au moins deux récepteurs. Luc Dupuis et son équipe ont réussi à traiter la spasticité chez des souris atteintes de SLA en leur donnant des médicaments ciblant le deuxième de ces récepteurs. « L'application chez l'homme pourrait être rapide car, comme il s'agit de molécules utilisées pour d'autres affections, leur absence de toxicité a déjà été vérifiée », se réjouit le chercheur. Le traitement pourrait également être employé contre la spasticité des personnes souffrant d'une lésion de la moelle épinière et de la sclérose en plaques.

La Fondation EGP

La Fondation EGP soutient des actions d'intérêt général, notamment dans le domaine de la recherche médicale, et plus précisément des maladies rares.

Le lauréat de ce prix, doté de 20 000 euros, est désigné sur les recommandations du comité scientifique de la Fondation Thierry Latran.

Il s'agissait de trouver et encourager une équipe totalement investie et avec déjà des résultats sur la recherche de cette terrible maladie non encore vaincue.

Madame et Monsieur Pauthier, fondateurs

Solutions émergentes pour maladies émergentes

Simon Cauchemez



- Épidémiologiste
- Directeur de l'unité de recherche « Modélisation mathématique des maladies infectieuses » à l'Institut Pasteur, à Paris

Ebola, SRAS, zika, chikungunya, fièvre du Nil occidental, dengue... Le monde a été secoué ces dernières années par l'apparition soudaine de maladies émergentes. Avec la crainte que certaines de ces épidémies ne se transforment en pandémies.

Pour répondre à ce défi, Simon Cauchemez et son équipe développent des outils de modélisation mathématique afin de comprendre et prédire la manière dont les pathogènes se propagent dans les populations, d'évaluer l'impact des interventions et de conseiller les autorités pour optimiser les stratégies de contrôle. « Lors de l'épidémie de zika au Brésil en 2016, nous avons produit les premières estimations du risque d'avoir un bébé atteint de microcéphalie pour une femme enceinte infectée au premier trimestre de grossesse », décrit Simon Cauchemez.

La difficulté de l'exercice tient au fait que les équipes doivent répondre à des questions complexes, comme « faut-il contrôler les funérailles des défunts dans le cadre de

l'épidémie d'Ebola ? », rapidement après le début de l'alerte, alors que les données sont peu nombreuses et manquent de fiabilité. C'est récemment, en 2014, que Simon Cauchemez a créé son unité de recherche spécialisée en modélisation des maladies infectieuses. « Lorsqu'une épidémie se déclenche dans le monde, nous collaborons avec les équipes de santé locales, soit à distance, soit en nous rendant sur place. Trois chercheurs post-doctorants de mon équipe se sont par exemple relayés à Madagascar lors du récent épisode de peste. Le travail avec les équipes locales se fait très bien car nous avons tous à gagner à notre collaboration », détaille Simon Cauchemez. Pour l'avenir, le défi consiste à intégrer de nouveaux types de données dans les modèles : les informations de mobilité des populations issues de l'analyse des signaux de téléphones portables, par exemple, ou encore des données génétiques sur les virus afin de déterminer comment ils se sont propagés dans la population.

La Fondation Thérèse Lebrasseur

Créée en 1978 par testament, la Fondation Thérèse Lebrasseur décerne un prix annuel à un ou plusieurs chercheurs de l'Institut Pasteur qui n'a jamais eu recours à la vivisection.

Le lauréat de ce prix, doté de 50 000 euros, est désigné par le conseil scientifique de l'Institut Pasteur, présidé en 2017 par Carmen Buchrieser.

« Le conseil scientifique de l'Institut Pasteur, constitué de 16 experts internationaux, a eu le plaisir de sélectionner les lauréats des prix Lebrasseur et Zermati parmi une liste d'excellents candidats et se réjouit de la reconnaissance que ces prix apportent à ces chercheurs et à leurs équipes. »

Carmen Buchrieser, présidente du conseil scientifique de l'Institut Pasteur

Une cible sur *Aspergillus fumigatus*

Jean-Paul Latgé



- Professeur à l'Institut Pasteur
- Directeur de l'unité des *Aspergillus* à l'Institut Pasteur, à Paris

Certains patients immunodéprimés, et notamment ceux qui viennent de recevoir une greffe ou qui, touchés par le cancer, sont sous traitement chimio ou radiothérapeutique, risquent de développer une aspergillose pulmonaire invasive, ou API. L'agent responsable de cette maladie grave n'est ni un virus ni une bactérie, mais un champignon, *Aspergillus fumigatus*, très présent dans l'atmosphère que nous respirons puisque chaque mètre cube d'air contient jusqu'à 100 de ses spores, que ce soit en intérieur ou à l'extérieur. Malheureusement, la maladie est difficile à diagnostiquer. Le test actuel, qui repose en partie sur les travaux de Jean-Paul Latgé et son équipe, s'attache à détecter un antigène, c'est-à-dire une molécule présente à la surface du champignon. « Mais la quantité de cet antigène, le galactomannane, sécrétée dans le sang de patients infectés, est inférieure au nanogramme, c'est-à-dire au millionième de milligramme. Cela rend sa détection difficile malgré la découverte d'un nouvel anticorps monoclonal qui a amélioré la détection de cet antigène circulant », regrette Jean-Paul Latgé.

Lorsque des patients souffrent de fièvre persistante malgré des traitements antibiotiques, l'aspergillose est fortement suspectée. Des antifongiques leur sont finalement prescrits mais, à ce stade, le développement du champignon à l'intérieur du tissu pulmonaire est souvent trop avancé pour que les médicaments puissent tuer le champignon. Dans un cas sur deux, le traitement intervient trop tard pour sauver le patient. C'est pourquoi le groupe de Jean-Paul Latgé poursuit ses recherches pour rendre plus précoce le diagnostic de cette maladie.

Pour lutter efficacement contre la maladie, Jean-Paul Latgé et son équipe ont aussi récemment identifié d'intéressantes cibles thérapeutiques. Il s'agit de molécules, des enzymes, dont l'action est indispensable à la synthèse, c'est-à-dire à la fabrication, de la paroi d'*Aspergillus fumigatus*, sans laquelle le champignon ne peut évidemment pas survivre. « L'intérêt de cibler ces enzymes, c'est qu'elles n'existent pas chez l'homme, explique Jean-Paul Latgé. Un médicament qui inhiberait leur activité devrait donc n'avoir aucun effet secondaire ».

La Fondation Georges Zermati

Créée en 1986 par une donation de Madame Zermati, la Fondation Georges Zermati récompense un chercheur de l'Institut Pasteur, quelle que soit sa discipline.

Le lauréat de ce prix, doté de 7000 euros, est désigné par le conseil scientifique de l'Institut Pasteur, présidé en 2017 par Carmen Buchrieser.

Le conseil scientifique de l'Institut Pasteur, constitué de 16 experts internationaux, a eu le plaisir de sélectionner les lauréats des prix Lebrasseur et Zermati parmi une liste d'excellents candidats et se réjouit de la reconnaissance que ces prix apportent à ces chercheurs et à leurs équipes.

Carmen Buchrieser, présidente du conseil scientifique de l'Institut Pasteur

Ces bactéries qui nous habitent

Camille Danne



- Microbiologiste et immunologiste
- Post-doctorante à l'INRA Jouy-en-Josas, UMR Micalis

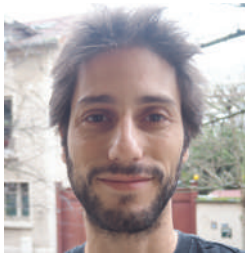
Les microbes qui nous colonisent, constituant ce qu'on appelle le microbiote, sont indispensables à la santé humaine. Par quels phénomènes des microorganismes étrangers parviennent-ils à se maintenir chez l'homme, par exemple dans ses intestins, sans être éliminés par le système immunitaire? C'est à ce mystère que Camille Danne s'est attaquée. Elle a découvert que, chez la souris, la bactérie intestinale *Helicobacter hepaticus* est capable de « calmer » les macrophages, des cellules sentinelles habituellement là pour donner l'alerte à tout le système immunitaire. « *Helicobacter hepaticus* produit un sucre complexe qui induit la fabrication par les macrophages d'une protéine, l'IL-10, qui a un effet anti-inflammatoire et les rend tolérants aux

organismes étrangers », décrit-elle.

Dans un autre travail, la chercheuse s'est intéressée à *Streptococcus gallolyticus*, une bactérie du microbiote intestinal humain qui vit dans le côlon. Mais ce microbe peut provoquer des endocardites, c'est-à-dire des inflammations du cœur potentiellement graves. Camille Danne a découvert que ce sont ses filaments de surface, appelés pili, qui lui permettent d'adhérer et de coloniser les valves cardiaques. Et qu'elle est capable d'échapper au système immunitaire en se débarrassant de ses pili. Mieux comprendre les interactions entre l'hôte et son microbiote est essentiel pour proposer de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques contre les maladies inflammatoires chroniques.

À l'attaque contre *Legionella*

Pedro Escoll



- Post-doctorant
- Unité de la biologie des bactéries intracellulaires à l'Institut Pasteur, à Paris

Comment la bactérie *Legionella pneumophila* fait-elle pour infecter l'organisme humain? Pedro Escoll a découvert que lorsqu'elle pénètre dans la cellule-hôte, la bactérie, responsable d'une maladie parfois mortelle, la légionellose, parvient à empêcher les mitochondries de remplir leur mission. Les mitochondries sont des organites qui, dans la cellule, ont pour tâche de lui fournir de l'énergie. La bactérie est capable de fragmenter les réseaux qui lient les mitochondries entre elles. Cela entraîne des changements métaboliques dans la cellule-hôte, c'est-à-dire au sein des réactions chimiques de

la cellule, que *Legionella* met à profit pour se multiplier.

Grâce à l'expertise qu'il a acquise sur ces processus, Pedro Escoll a réussi à diminuer l'infection d'une cellule par *Legionella*. Il lui a administré du Mdivi1, une molécule qui, en agissant sur une protéine, a empêché la bactérie de fragmenter ses réseaux mitochondriaux. Dans le même esprit, Pedro Escoll espère mettre au point des traitements renforçant les défenses des cellules contre diverses maladies infectieuses plutôt que s'attaquant aux agents pathogènes comme le font les antibiotiques.

La Fondation Jacques Monod

La Fondation Jacques Monod a été créée en 1979 par Jacqueline Bernard à la mémoire de ce chercheur, lauréat en 1965 du Prix Nobel de médecine. Elle décerne chaque année un ou plusieurs prix à de jeunes chercheurs ayant entrepris des travaux portant sur les aspects moléculaires des régulations cellulaires. Le jury de ce prix a été présidé dès son origine par le Pr Agnes Ullmann, professeur honoraire à l'Institut Pasteur.

Présidé depuis 2017 par Hilde de Reuse, directrice de recherche à l'Institut Pasteur, le jury de ce prix est composé de chercheurs reconnus, dont certains ont travaillé avec Jacques Monod. Cette année, les prix sont dotés de 8000 euros chacun.

« J'ai l'honneur de succéder au Pr Agnes Ullmann à la présidence du jury qui distingue des jeunes chercheurs ayant effectué des travaux portant sur les régulations cellulaires chez les microorganismes. En 2017, deux jeunes chercheurs prometteurs ont été primés pour leurs contributions importantes à l'étude de l'interaction entre bactéries pathogènes et leurs hôtes. »

Hilde de Reuse, présidente du jury

Ces malformations complexes de l'œil

Nicolas Chassaing



- Généticien médical au CHU de Toulouse
- Chercheur à l'UDEAR (UMR 1056 Inserm – université de Toulouse)

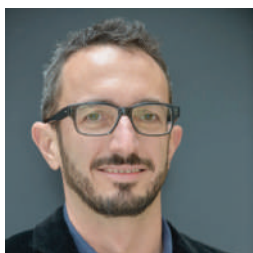
Dans le monde, une personne sur 10 000 naît avec une microphthalmie ou une anophthalmie, deux handicaps importants. Dans le premier cas, l'enfant naît avec un globe oculaire de taille réduite, dans l'autre cas, sans globe oculaire du tout. Il s'agit de deux malformations complexes puisque, dans la moitié des patients, il existe des malformations associées, par exemple cardiaques ou génitales, et dans 20 % des cas, ils sont associés à une déficience intellectuelle. Plus de 30 gènes jouent un rôle dans l'apparition de ces malformations, qui n'expliquent pas l'ensemble des cas, signe qu'il reste beaucoup de gènes à découvrir. L'équipe de Nicolas Chassaing a d'ailleurs participé à l'identification de cinq

nouveaux gènes ces dernières années. Le généticien médical travaille à l'amélioration des connaissances sur la maladie et ses aspects génétiques de façon à mieux évaluer les risques de récurrence dans la famille des patients et à améliorer leur prise en charge. « Les familles ont notamment besoin que l'on sache prédire l'évolution de la maladie sur le plan visuel et cognitif », note Nicolas Chassaing. Avec le soutien de 65 centres sur le territoire, et peut-être d'autres demain en Europe, le chercheur est en train de créer une cohorte, baptisée RaDiCo-AC-Œil visant à suivre plusieurs centaines de patients pendant dix ans afin de mieux décrire ces maladies et leur devenir.

Prix remis par Clemessy Services

Briser le cercle vicieux de la DMLA

Florian Sennlaub



- Immunologiste et chercheur en ophtalmologie à l'Inserm (UMRS 968)
- Responsable de l'équipe de recherche « Inflammation, dégénérescence rétinienne et remodelage vasculaire », Institut de la vision, à Paris

« La DMLA, dégénérescence maculaire liée à l'âge, constitue l'un des plus gros problèmes non résolus en ophtalmologie aujourd'hui. On dispose d'une thérapie efficace pour l'une de ses formes, mais la plupart des patients finissent par perdre la vue », décrit Florian Sennlaub. Ses travaux montrent l'existence d'un lien entre la maladie et l'accumulation persistante de cellules du système immunitaire, des macrophages, dans la région de la rétine. Ces macrophages, dont le rôle est de tuer et éliminer des bactéries, finissent par faire des victimes collatérales, les cellules de la rétine de l'œil.

Florian Sennlaub et son équipe ont découvert que certains gènes impliqués dans la DMLA inhibent l'élimination normale des macrophages, ce qui favorise leur accumulation chronique. De sorte qu'un cercle vicieux s'installe où les cellules rétinienne, victimes de l'action des macrophages, en appellent davantage à la rescousse, lesquels s'accumulent encore. « Quand on parviendra à inhiber l'action de ces gènes, on brisera le cercle vicieux et on disposera d'une thérapie efficace pour les formes de la DMLA non-traitées aujourd'hui », explique Florian Sennlaub.

La Fondation de l'œil

La recherche en ophtalmologie bénéficie de peu de crédits, alors même que les maladies de l'œil constituent un problème de santé publique de plus en plus préoccupant. Ce prix récompense des travaux de recherches originaux ou innovants dans le domaine de l'ophtalmologie ou des sciences de la vision, ayant des applications en termes de santé publique tant dans les avancées thérapeutiques que dans l'amélioration de la prise en charge des maladies de l'œil et de la vision.

Leader des services à l'industrie, Clemessy Services, filiale du groupe Eiffage, propose une offre de services multi-métiers aux industries de pointe. Cette année, elle a soutenu le prix remis à Florian Sennlaub.

Les lauréats de ces deux prix, doté de 50 000 euros chacun, ont été désignés par le comité Maladies de l'œil de la Fondation de France, présidé par le P^r Bahram Bodaghi, coordinateur du département hospitalo-universitaire Vision et handicaps à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

« Depuis 2010, un prix annuel est décerné récompensant des travaux exceptionnels ayant transformé la compréhension et la prise en charge des affections visuelles ou neuro-ophtalmologiques. Malgré une procédure de sélection rigoureuse, il n'est pas exceptionnel de proposer l'attribution du prix à deux lauréats la même année: c'est le cas en 2017. »

Bahram Bodaghi, président du jury

Comment migrent les cancers

Nadia Elkhatib



• Post-doctorante de l'équipe «Endocytose, cytosquelette et migration cellulaire» (UMR 1009), Gustave Roussy, à Villejuif

Comme de petites pinces. Les cellules cancéreuses sont capables de s'accrocher à leur environnement pour mieux se déplacer. Elles s'échappent ainsi de la masse tumorale où elles sont apparues pour progresser dans le corps *via* le système sanguin et former un nouveau foyer cancéreux. Cette découverte éclaire d'un nouveau jour le processus menant aux métastases, cette complication du cancer qui a un effet négatif sur le déroulement et le pronostic de la maladie. Depuis 1964, les scientifiques avaient identifié de petits replis, des sortes d'invaginations, à la surface des cellules cancéreuses. C'est par ces puits recouverts de clathrine ou PRCs, comme on les appelle, que ces cellules s'approvisionnent en nutriments comme le fer. Grâce à des techniques de fluorescence, Nadia Elkhatib et ses collègues ont réussi à démontrer sur des cellules d'un cancer du sein connu pour son haut pouvoir métastatique que les PRCs sont aussi capables de s'agripper

aux fibres qui les entourent. Aussi étonnant que cela paraisse, le puits pince la fibre afin de s'ancrer dans son environnement et pouvoir lentement se déplacer. Ces travaux ouvrent la voie à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques afin de limiter la dissémination du cancer dans l'organisme. Certes, Nadia Elkhatib, dont plusieurs proches ont été touchés par cette maladie, voulait travailler à la lutte contre le cancer. Mais elle n'avait pas prévu de devenir chercheuse, ce qui rend sa découverte, réalisée avec plusieurs collègues et publiée dans *Science*, d'autant plus précieuse. Titulaire d'un BTS, elle a commencé par être laborantine. Entrée à l'Institut Curie, elle a passé un diplôme d'ingénieur et c'est à la suite d'une rencontre avec un scientifique «fascinant» lors d'une journée porte ouverte, qu'elle s'est finalement spécialisée vers la recherche. «Je pensais que cette activité était extrêmement compliquée, il m'a montré qu'elle m'était accessible», se réjouit-elle.

La Fondation Lucie et Olga Fradiss

Créée en 1993, la Fondation Lucie et Olga Fradiss, attribue chaque année trois prix récompensant des travaux, d'une part, dans le domaine de la recherche médicale – en cancérologie et en cardiologie – et, d'autre part, en histoire de l'art. Le prix Sœurs Lucie et Olga Fradiss, remis cette année dans le cadre de la soirée de la recherche médicale de la Fondation de France, est décerné à un chercheur français ou une équipe de cancérologie fondamentale, en partenariat avec Gustave Roussy.

Le lauréat de ce prix, doté de 23 000 euros, est désigné par un jury composé d'au moins sept cancérologues et présidé par le P^r Jean Feunteun, professeur émérite à Gustave Roussy.

«Chaque année, la richesse de la communauté scientifique et médicale de Gustave Roussy offre un large choix de réalisations méritant d'être récompensées. Le jury du prix des sœurs Fradiss cherche dans l'impact du travail et dans les motivations des candidats, les éléments de promotion de la notoriété du prix.»

Jean Feunteun, président du jury

Vahid Asnafi



- Hématologue au laboratoire d'onco-hématologie à l'hôpital Necker – Enfants malades, à Paris
- Professeur à la faculté de médecine de l'université Paris-Descartes

Guérir ces leucémies de l'enfant

Vahid Asnafi et son équipe tentent actuellement d'améliorer la survie des personnes atteintes par certaines leucémies graves, des cancers du sang. Les leucémies aiguës lymphoblastiques de type T, aussi appelées LAL-T, surviennent chez l'enfant ainsi que chez l'adulte, le plus souvent lorsqu'ils ont entre 10 et 30 ans. La survie des patients cinq ans après le traitement n'est que de 50 % chez l'adulte et l'adolescent, et de 80 % chez l'enfant. Surtout, elle n'atteint que 20 % en cas de rechute.

Vahid Asnafi et son équipe ont découvert des mutations génétiques associées à une augmentation du risque de rechute de cette maladie. Grâce à cela, « le laboratoire réalise actuellement le profilage génétique des tumeurs de certains patients touchés par la LAL-T afin de connaître ce risque. Si celui-ci est élevé, les médecins leur prescriront un traitement plus puissant, qui a pour inconvénient d'être neurotoxique, avec pour objectif une amélioration de leur survie », explique le chercheur. Ainsi le nombre des personnes qui pouvaient connaître une rechute pourrait-il être réduit.

Mais il y a mieux. Vahid Asnafi et son équipe ont récemment réussi à guérir des souris touchées par cette même leucémie aiguë lymphoblastique. La maladie commence

lorsque certaines cellules de la moelle osseuse, qui ont acquis des anomalies génétiques, restent bloquées à un stade immature. Elles qui refusent d'évoluer en adultes finissent par devenir cancéreuses. L'hématologue de l'hôpital Necker a développé une molécule, un anticorps, qui, en se fixant sur ces cellules anormales, provoque le redémarrage de leur processus de maturation. Celles-ci, peut-être parce qu'elles « se savent » anormales, activent alors un mécanisme d'auto-destruction appelé apoptose. Ainsi les cellules cancéreuses sont-elles supprimées et la maladie neutralisée.

Lors de récents essais, toutes les souris touchées par une LAL-T murine ont été guéries par cette technique. Des LAL-T de type humain provoquées chez la souris ont également répondu favorablement à cette molécule. La piste tracée par Vahid Asnafi laisse espérer la guérison des personnes touchées par cette grave affection qu'est la leucémie aiguë lymphoblastique T, mais il faudra de nombreuses années avant que ses travaux ne débouchent finalement sur un éventuel traitement chez l'humain. « Les leucémies sont le premier cancer chez l'enfant. Je me sens le devoir de combattre ces maladies, moi qui à l'origine voulais devenir pédiatre », explique Vahid Asnafi.

Le Grand Prix de la recherche de la Fondation de France

Le Grand Prix de la recherche de la Fondation de France est décerné à une équipe déjà soutenue à travers ses programmes, récompensant ainsi l'avancée de travaux de recherche originaux et innovants, qui déboucheront à terme sur des applications en santé publique. La Fondation de France a en effet le souci de faire progresser la recherche sur les pathologies particulièrement dévastatrices, telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires par exemple.

Le lauréat de ce prix, doté de 100 000 euros grâce à la générosité des donateurs, a été désigné par un jury présidé par le P^r Patrice Courvalin, chef de l'unité des agents antibactériens à l'Institut Pasteur.

Il est toujours difficile pour un jury d'attribuer un prix lorsque les candidats appartiennent à des disciplines variées. Fort heureusement, le critère de sélection du président est qu'il soit étranger aux disciplines évaluées, ce qui garantit sa neutralité.

Patrice Courvalin, président du jury