

2018

Spécial
Prix Inserm

En décembre dernier, la cérémonie annuelle des Prix Inserm, au Collège de France, a récompensé neuf scientifiques, dont les travaux ont contribué à l'excellence de l'Institut. L'occasion pour les lauréats de revenir sur un moment de leur parcours où tout s'est accéléré.

GRAND PRIX

Directeur de recherche Inserm, Alain Tedgui a mis en évidence les dimensions inflammatoire et immunitaire de l'athérosclérose, principale cause de maladies cardiovasculaires. Il a été salué par le Grand Prix.

Je dois beaucoup à ma rencontre avec celui qui est devenu mon mentor : l'anatomopathologiste américain Seymour Glagov. À l'époque, il était déjà une référence dans le monde de la recherche sur l'athérosclérose, maladie qui associe l'épaississement de la paroi des artères et leur obstruction par des dépôts graisseux, les plaques d'athérome. Quant à moi, j'étais un jeune chercheur qui s'intéressait au remodelage des vaisseaux sanguins en réponse à des facteurs mécaniques. C'est donc tout logiquement que nous nous sommes croisés en 1989 à un congrès à Paris, sur la biologie de la paroi artérielle. Contrairement à moi, qui travaillais chez l'animal, **Seymour Glagov** connaissait bien l'athérosclérose chez l'humain. Par ailleurs, il était francophile. Aussi est-il rapidement devenu un référent scientifique et un ami. Cette proximité avec lui m'a conforté dans l'idée – qu'il partageait aussi – que l'athérosclérose ne dérivait pas d'une prolifération

« Seymour Glagov
m'a conforté dans une
hypothèse décisive »

incontrôlée des cellules de la paroi artérielle, comme le pensait la plupart des chercheurs alors, mais d'une inflammation chronique. Grâce à son soutien – et aux travaux de mon brillant élève **Ziad Mallat** –, nous avons pu démontrer que les molécules anti-inflammatoires interleukine 10 et TGF- β ainsi que les cellules T régulatrices protègent contre l'athérosclérose. Ces travaux ont ouvert la voie au développement d'une immunothérapie contre cette maladie.

Seymour Glagov (1925-2008) : départements de pathologie et de chirurgie du centre médical de l'Université de Chicago (États-Unis)

Ziad Mallat : unité Inserm 970/Université Paris Descartes ; Université de Cambridge (Angleterre)

 Z. Mallat *et al. Circ Res.*, 15 octobre 1999 ; doi : 10.1161/01.RES.85.8.e17

 Z. Mallat *et al. Circ Res.*, 9 novembre 2001 ; doi : 10.1161/hh2201.099415

 H. Ait-Oufella *et al. Nat Med.*, février 2006 ; doi : 10.1038/nm1343



Alain Tedgui
unité 970 Inserm/Université
Paris Descartes

PRIX SPÉCIAL



Pierre Golstein est directeur de recherche émérite Inserm. Il a reçu le Prix Spécial pour la découverte de plusieurs molécules clés du système immunitaire.

Si je n'étais pas allé à New York en 1982, nous n'aurions probablement pas découvert les molécules CTLA-4 et CTLA-8, qui ont mené

respectivement à des traitements prometteurs contre, certains cancers et le psoriasis, une maladie auto-immune de la peau. J'étais alors directeur d'une équipe au Centre d'immunologie de Marseille-Luminy. Nos travaux portaient sur les mécanismes de « cytotoxicité », qui permettent aux cellules de l'immunité de détruire des cellules malades. Nous tentions d'identifier des molécules à la base de ces mécanismes, dans des globules blancs particuliers : les lymphocytes T cytotoxiques. Problème : nous ne disposions pas de technique adaptée pour cela. D'où l'idée d'aller me former à de nouvelles méthodes dans le laboratoire de Thiruchandurai V. Rajan à l'université de médecine Albert-Einstein de

New York. Lors de ce séjour d'un an, j'ai réalisé que la méthode dite d'« hybridation soustractive » permettait d'identifier des molécules produites spécifiquement par un type de cellules donné. Appliquée aux cellules cytotoxiques, dès mon retour à Marseille, cette technique nous a aidés à découvrir, entre 1986 et 1993, pas moins de 5 molécules cruciales, dont CTLA-4 et CTLA-8 (maintenant appelée IL-17 1 et 2). La première a contribué à l'approche dite d'« immunothérapie » contre le cancer, saluée par le prix Nobel de médecine 2018.

🔗 J.-F. Brunet *et al. Nature*, 16 juillet 1987 ; doi : 10.1038/328267a0

🔗 E. Rouvier *et al. J Immunol*, 15 juin 1993

« Entre 1986 et 1993, nous avons découvert pas moins de 5 molécules cruciales »



➔ Chaque année, depuis 2000, l'Inserm honore ses talents et entend montrer la richesse des métiers qui font la recherche biomédicale.

PRIX D'HONNEUR

Fondateur de l'Institut de biologie de l'École normale supérieure de Paris, Antoine Triller a consacré sa carrière aux synapses, ces zones qui permettent aux neurones de communiquer.

Mes recherches ont connu un tournant majeur en 2003 quand, grâce à une rencontre déterminante, j'ai pu démontrer une hypothèse capitale : que si la mémoire est un processus stable, les molécules qui la forment (les récepteurs synaptiques protéiques qui participent à la communication entre les neurones), sont elles très mobiles



Antoine Triller

unité 1024 Inserm/CNRS -
École normale supérieure
Paris, IBENS

Les lauréats des prix Inserm 2018 autour de Claire Giry, directrice générale déléguée de l'Institut, et Alain Prochiantz, administrateur du Collège de France

« Début 2002, se présente à mon bureau Maxime Dahan »

et diffuses sur la membrane des neurones. J'ai eu l'intuition de cette réalité après des travaux menés en 2001 en collaboration avec Daniel Choquet, désormais à l'Institut interdisciplinaire de neurosciences, à Bordeaux. Restait à la montrer de façon directe. Puis, début 2002, se présente à mon bureau Maxime Dahan, directeur de recherche au CNRS, qui souhaitait collaborer avec mon équipe. J'apprends alors qu'il a travaillé dans le groupe de l'Américain Shimon Weiss de l'université de Californie à Los Angeles. Or ce dernier venait de publier un article qui décrivait la technique dite des « boîtes quantiques » (*quantum dot* en anglais), des nanocristaux fluorescents qui, accrochés aux

molécules, permettent de les suivre en temps réel. Et j'avais compris d'emblée que cet outil pouvait nous aider dans nos recherches. Or voilà que par le plus extraordinaire des hasards, je rencontrais un physicien formé à l'utiliser ! Par la suite, j'ai mis en évidence que l'altération de la mobilité des récepteurs synaptiques et d'autres molécules contribue à la survenue des maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

Daniel Choquet : UMR 5297 CNRS/Université Bordeaux 2

Maxime Dahan (1972-2018) : UMR 168 CNRS/Sorbonne Université

M. Dahan *et al.* *Science*, 17 octobre 2003 ;
doi : 10.1126/science.1088525

A. Shrivastava *et al.* *Neuron*, 5 juillet 2017 ;
doi : 10.1016/j.neuron.2017.05.026



PRIX INTERNATIONAL

Spécialiste en biologie de la paroi vasculaire, Elisabetta Dejana a dirigé et dirige plusieurs équipes en Italie, en France et en Suède. Une carrière riche distinguée par le Prix international.

Je dois mon parcours européen à une découverte réalisée à la fin des années 1980, à l'institut Mario Negri de Milan : celle de la VE-cadhérine, une molécule maintien de l'intégrité des vaisseaux sanguins. Cette avancée m'a hissée aux côtés des plus grands spécialistes de mon domaine. Et c'est en partie grâce à elle que Gérard Marguerie, alors directeur d'une **unité Inserm à Grenoble**, a pensé à moi pour lui succéder. Ce que j'ai accepté : en août 1993, je venais m'installer en France. Là, j'ai fait une autre avancée importante : sans la VE-cadhérine, les vaisseaux ne peuvent pas se

« Cette découverte m'a fait connaître dans mon domaine »

développer. Ceci amena à considérer – pendant un temps – cette molécule comme une cible pour inhiber la production de nouveaux vaisseaux et, par-là, la croissance de tumeurs. Après quelques années, j'ai dû retourner en Italie pour participer à la création d'un nouvel institut dédié à la recherche sur le cancer à Milan : l'institut spécialisé en oncologie médicale de la FIRC. J'y dirige désormais une équipe... mais seulement à 50 % du temps ! Car depuis 3 ans, je pilote aussi une unité à l'université d'Uppsala en Suède. Il n'est pas toujours aisé de voyager autant. Surtout pour les femmes, qui doivent souvent choisir entre leur carrière et leur vie de famille. Cependant, cela est essentiel pour établir des collaborations et ainsi avancer.



Elisabetta Dejana

unité de biologie vasculaire et d'angiogenèse, Fondation italienne pour la recherche contre le cancer (FIRC), Milan, Italie ; département Immunologie, génétique et pathologie, université d'Uppsala, Suède

Unité 217 Inserm, laboratoire d'hématologie du CEA

M. G. Lampugnani *et al.* *J Cell Biol.*, 2 septembre 1992

E. Dejana *et al.* *Dev Cell*, février 2009 ; doi : 10.1016/j.devcel.2009.01.004

PRIX OPECST-INSERM

Professeur de biochimie et directeur d'une unité Inserm au sein de l'université Paris Descartes, Robert Barouki œuvre à éclairer les décideurs français et européens sur les effets des polluants sur la santé. Il a reçu le prix Opecst-Inserm.

Mon parcours en toxicologie environnementale a pris une envergure nationale en 2007, après que j'ai initié une grande réunion de travail sur cette thématique. Au début de ma carrière j'ai mené une recherche très fondamentale. Puis en 2005 j'ai participé à un projet de recherche clinique, qui visait à évaluer le devenir d'un polluant stocké dans le tissu adipeux, la dioxine, lors d'un amaigrissement. J'ai alors réalisé la nécessité de provoquer une réflexion globale au niveau de l'Inserm,



Robert Barouki

unité 1124 Inserm – Université Paris Descartes

voire au-delà, quant aux effets des polluants environnementaux sur notre santé. Aussi ai-je envoyé un mail au président de l'Inserm pour lui suggérer – avec succès – d'organiser une rencontre à cette fin. Depuis, j'ai participé à de nombreux groupes d'orientation, nationaux

« Fin 2006, j'envoie un mail au président de l'Inserm... »

et européens. Cela, toujours avec un soutien fort des présidents successifs de l'Inserm. Ainsi j'ai pu, au nom de l'Institut, coordonner des programmes européens du champ environnement-santé. Récemment, j'ai co-rédigé un rapport qui expose notre vision du quatrième Plan national santé environnement. Ce document met en avant le concept d'exposome, qui désigne l'ensemble des expositions auxquelles une personne peut être soumise lors de sa vie. Mon but : accélérer les prises de décision qui permettraient de mieux prévenir les expositions aux polluants environnementaux.

PRIX RECHERCHE

Directrice de recherche Inserm à l'Institut Curie, Ana-Maria Lennon-Duménil étudie le déplacement des cellules dendritiques, les sentinelles du système immunitaire. Des travaux primés par le Prix Recherche.

J'ai commencé à étudier le déplacement des cellules dendritiques après une observation étonnante réalisée au début de 2007. J'explorais alors tout autre chose : le trafic, à l'intérieur de ces sentinelles, des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Ces dernières permettent aux cellules dendritiques de présenter à leur surface des fragments d'un agent pathogène – des antigènes – qu'elles ont débusqué puis digéré ; un évènement essentiel pour activer certains globules blancs : les lymphocytes T. Pour visualiser ce trafic, nous avons filmé à fort grossissement une cellule dendritique dans un microcanal. Et là, nous avons

« Nous venions de découvrir ce que personne n'avait jamais soupçonné ! »

remarqué un fait incroyable : la cellule avançait, puis s'arrêtait pour digérer ce qu'elle avait « mangé », avant de recommencer. Bref, elle progressait par intermittence, adaptant sa cadence à sa fonction. Nous venions de découvrir ce que personne n'avait jamais soupçonné jusque-là, que ce soit pour la cellule dendritique ou pour un tout autre type de cellule. Du coup, j'ai abandonné toutes mes recherches d'alors. Et je me suis consacrée pleinement à l'étude du déplacement des sentinelles. Plus récemment, nous avons mis en évidence que quand ces cellules filent vers les ganglions pour présenter l'antigène aux lymphocytes, elles abandonnent le mode intermittent pour un déplacement plus directionnel et rapide.



Ana-Maria Lennon-Duménil
unité 932 Inserm - Institut Curie

G. Faure-André *et al.* *Science*, 12 décembre 2008 ;
doi : 10.1126/science.1159894

M. Chabaud *et al.* *Nature communications*, 15 août 2015 ;
doi : 10.1038/ncomms8526

P. Vargas *et al.* *Nature cell biology*, 8 décembre 2015 ;
doi : 10.1038/ncb3284

« J'ai rencontré le pharmacologue Morley Hollenberg »



Nathalie Vergnolle
unité 1220 Inserm/Inra/
École nationale vétérinaire/
Université Toulouse III-Paul Sabatier

Directrice de l'Institut de recherche en santé digestive à Toulouse, Nathalie Vergnolle étudie les protéases, des enzymes dérégulés dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Elle a reçu le Prix Recherche.

J'ai eu l'idée de mon sujet de recherche actuel en 1997, lors d'un « TGIF », pour *Thank God It's Friday* (« Dieu merci, c'est vendredi » en français). Une soirée très prisée tous les vendredis soirs dans les universités nord-américaines, et où des chercheurs se rejoignent autour d'un verre pour se raconter leur semaine. En effet, après ma thèse sur les mécanismes de l'inflammation intestinale, j'ai fait un post-doctorat au Canada : dans l'équipe de John Wallace à l'université de Calgary. Deux semaines après mon arrivée, alors que j'étais en train de réfléchir à un sujet de post-doc, je me suis rendue à une de ces soirées. Et là, j'ai rencontré le

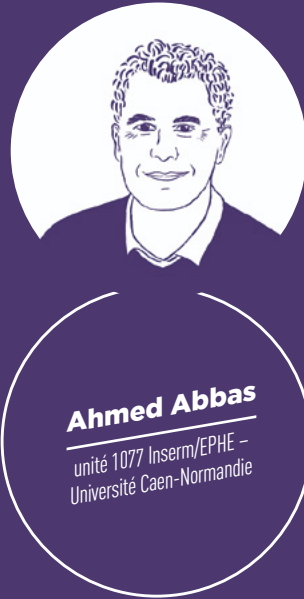
pharmacologue Morley Hollenberg, qui travaillait aussi à l'université de Calgary, à l'étage au-dessus du nôtre. À l'époque, il s'intéressait au système cardiovasculaire. Or des études venaient de montrer qu'une molécule clé pour ce dernier, la thrombine, agissait en coupant des protéines appelées « récepteurs aux protéases ». Lors de la discussion, il est ressorti qu'ils devaient être activés en cas d'agression de l'organisme, et donc d'inflammation. D'où l'idée d'explorer leur rôle – et donc celui des protéases – dans l'inflammation, notamment intestinale. À mon retour en France, en 2007, j'ai continué à étudier ce sujet. Depuis, nous avons fait plusieurs découvertes, qui ont permis de proposer une thérapie innovante contre les maladies inflammatoires digestives.

PRIX INNOVATION

Ingénieur de recherche Inserm à la plateforme Cyceron de Caen, Ahmed Abbas participe au développement de médicaments radioactifs. Une activité cruciale pour la recherche biomédicale, saluée par le Prix Innovation.

Je dois mon prix non pas à un instant précis, mais à une succession d'évènements. Lesquels ont éveillé en moi un intérêt profond pour la science et la pluridisciplinarité, deux éléments au cœur de mon activité, qui touche non seulement à la pharmacologie mais aussi à la santé, au nucléaire et à l'imagerie médicale. Alors que j'étais encore sur les bancs de l'école primaire à Alger, notre instituteur nous avait demandé de nous documenter sur un thème de notre choix. Et ma mère – qui était professeure de

« J'ai hérité mon attachement à la pluridisciplinarité d'un professeur de terminale »



français mais qui aimait beaucoup les sciences – m'a proposé de faire un exposé sur les abeilles. Et plus précisément sur la communication d'informations géographiques entre ces hyménoptères. Ce travail m'a valu la meilleure note de la classe et les félicitations de mon instituteur. Mais surtout, il a révélé ma curiosité pour la science. Quant à mon attachement à la pluridisciplinarité, je l'ai hérité notamment de mon professeur de physique de terminale. Ses qualités pédagogiques et sa capacité à faire le lien entre sa matière et d'autres disciplines m'ont donné envie de mener une vie d'ingénieur et de travailler dans un univers pluridisciplinaire.

En charge de la plateforme du Réseau d'histologie expérimentale de Montpellier, Nelly Pirot a permis le développement d'un logiciel de partage d'échantillons histologiques. Elle a reçu le Prix Innovation.

Nous n'aurions jamais pu finaliser notre système sans le financement du groupement d'intérêt scientifique Infrastructures en biologie santé et agronomie (GIS IBISA), décroché en 2014. On disposait alors d'une première version développée par Laurent Le Cam, responsable scientifique de notre plateforme, et la société Advanced solutions accelerator (ASA). Mais il fallait l'améliorer. Notamment via l'ajout d'un second logiciel qui permet d'interroger la base de données, pour y trouver un échantillon avec les caractéristiques souhaitées. Afin obtenir les fonds

« Ce financement a stimulé l'obtention d'autres fonds ! »

nécessaires, nous avons postulé à un appel d'offre ouvert par le GIS IBISA. Jusque-là celui-ci n'avait labellisé aucune plateforme d'histologie comme la nôtre. Son financement a stimulé l'obtention d'autres fonds, européens et de la Région* cette fois. Au total, nous avons reçu 363 000 euros. Cette enveloppe nous a aidés à parfaire notre système et à nous équiper d'automates pour améliorer la caractérisation des échantillons. Avec 66 000 échantillons répertoriés à ce jour, notre logiciel devrait être accessible à tous les chercheurs du monde dès juin 2019. De quoi permettre la réutilisation, par d'autres équipes, des échantillons enregistrés et ainsi diminuer le nombre d'animaux et les moyens techniques et humains mobilisés.



* Programme FEDER-FSE 2014-2020 Languedoc Roussillon et BioCampus Montpellier

Retrouvez les lauréats en images sur www.inserm.fr

Rubrique réalisée par Kheira Bettayeb
Dessins : ©Inserm/Flore Avran