

# COLLOQUE DE L'INSERM

## La recherche de demain se prépare aujourd'hui



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

### Adjuvants

Composés minéraux ou organiques afin de renforcer la réponse immunologique

### Antigènes

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

### Cellules de Langerhans

Cellules présentatrices d'antigènes présentes dans les muqueuses

### Anticorps

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

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

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

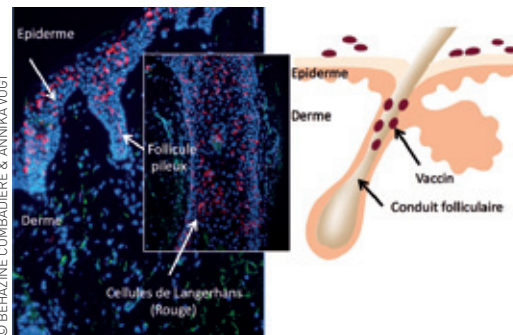
\* Voir Bloc-notes « Au cœur du vivant, 50 ans de l'Inserm », p. 46 et toutes les informations sur :

[www.inserm.fr/50-ans](http://www.inserm.fr/50-ans)

## Des vaccins adaptés à l'âge

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

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



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

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

## La médecine personnalisée pour tous ?

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

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



© INSERM/PATRICE LATRON

**La thérapie génique, une arme possible contre le VIH ?**

### ♀ Hémoglobine

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

### ♀ Lymphome

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

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

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

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

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

## Quand l'environnement nous en veut

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

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

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



© INSERM/RÉMY SLAMA

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

Simon Pierrefixe

☒ [www-iab.ujf-grenoble.fr](http://www-iab.ujf-grenoble.fr)

### ♀ Polychloro-biphényles (PCB)

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

### ♀ Perturbateurs endocriniens

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

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

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

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