

PRIX INSERM 2015

GRAND PRIX

Pier-Vincenzo Piazza

Le biologiste des maladies psychiatriques

Quand il arrive en France en 1988, Pier-Vincenzo Piazza en est convaincu : la psychiatrie a besoin de recherches fondamentales. Vingt-sept ans plus tard, sa démarche est saluée par ses pairs alors qu'il est en passe de proposer un traitement contre l'addiction au cannabis.

© INSERM/PATRICK DELAPIERRE



Lauréat du Grand Prix Inserm en 2015 pour ses travaux sur la physiopathologie des maladies psychiatriques, Pier-Vincenzo Piazza (☛), du Neurocentre Magendie à Bordeaux, n'en garde pas moins les lauriers modestes : « Même si je suis un homme extrêmement heureux, je ne pense pas avoir vraiment de mérite, car je suis né programmé pour ce métier, assure-t-il. Ainsi, dès l'âge de 4 ou 5 ans, je voulais "faire le chercheur", savoir ce qu'il y avait derrière les choses. »

Dans un premier temps, à Palerme d'où Pier-Vincenzo Piazza est originaire, ce sont ses jouets qui font les frais de cette insatiable curiosité, et ses parents « que j'ai fatigués avec mes "pourquoi ?" », reconnaît-il. En grandissant, doté de boîtes de petit chimiste et de parents d'amis très tolérants avec ce scientifique en culotte courte, il ruine quelques intérieurs du voisinage. Puis, au fil des ans et des expériences, il se passionne pour le monde vivant : à l'âge de 12 ans, il a déjà lu *L'interprétation du rêve* de Sigmund Freud ! Il constate alors que le cerveau est ce qu'il y a de plus complexe. « Or, comme dans mon environnement familial, il y avait des psychanalystes, j'en ai déduit que c'était les scientifiques du

“ Les maladies qui s'attaquent au cerveau sont les seules à vous détruire tout en vous laissant vivant ”

cerveau », ajoute-t-il. Un temps, il est aussi attiré par la philosophie mais, une fois son baccalauréat en poche, la messe est dite : ce sera la psychanalyse. « Le président de la Société psychanalytique italienne m'a alors expliqué qu'en Italie, il était plus facile d'être psychanalyste en étant médecin. Je me suis donc inscrit en médecine. Un cursus qui m'a ouvert au monde de la biologie et de la chimie. La neurobiologie a été un vrai coup de foudre. » Pour autant, il n'abandonne pas son objectif premier, la psychanalyse.

Mais, son dogmatisme finit par le décevoir, tandis que l'internat en psychiatrie est un véritable électrochoc. « Quand on a vu un patient psychiatrique, on a du mal à penser à autre chose. Les maladies qui s'attaquent au cerveau sont les seules à vous détruire tout en vous laissant vivant, a-t-il rappelé lors de la remise du Prix Inserm le 8 décembre dernier. Pour soigner ces malades, il fallait de vrais médicaments, mais à l'époque, on ne connaissait aucun mécanisme physiopathologique impliqué dans ces maladies. La psychiatrie avait besoin de la recherche. »

Fort de ce constat, il mène en parallèle un doctorat en neurobiologie, toujours à l'université de Palerme. Toutefois, pouvant passer deux ans à l'étranger au cours de ses études, il cherche un laboratoire pour l'accueillir. C'est alors qu'il croise le neuropsychiatre bordelais Michel Le Moal (☛), spécialiste de la dopamine, un neurotransmetteur impliqué dans le plaisir, la toxicomanie et la schizophrénie. Le 3 juillet 1988, Pier-Vincenzo Piazza arrive au laboratoire de celui qui deviendra son mentor et il ne le quittera plus. « À partir de là, Michel Le Moal m'a toujours supporté aussi bien dans mes travaux qu'avec mon caractère parfois explosif », avoue-t-il en souriant. De cette collaboration, naîtront une amitié qui perdure et une approche biologique des maladies psychiatriques, et notamment l'addiction.

« À l'époque, l'idée était que tous les individus sont égaux face aux drogues. Or, c'était loin d'être ce qu'on voyait en clinique ! », s'insurge encore aujourd'hui le médecin. Un paradigme qu'il met à mal, moins d'un an après son arrivée à Bordeaux, dans un article publié dans la revue *Science*. Il y montre que, dans une population de rats exposée aux amphétamines, certains individus deviennent addicts et d'autres non. Dès lors, il n'aura de cesse d'identifier les mécanismes biologiques à l'origine de cette différence face aux drogues.

Prix Inserm 2015

À retrouver sur



www.inserm.fr

☛ Pier-Vincenzo Piazza : unité 862 Inserm - Université de Bordeaux

☛ Michel Le Moal : unité 259 Inserm, Psychobiologie des comportements adaptatifs (1983-2003)



EN BREF

Philippe Bousso (♂), directeur de recherche Inserm, responsable de l'unité Dynamique des réponses immunes à l'Institut Pasteur a reçu **le prix de l'Académie nationale de médecine**. Décerné le 15 décembre 2015, il récompense ses travaux, fondés sur l'observation cellulaire en temps réel, pour identifier de nouveaux mécanismes régulant les réponses immunitaires contre les cancers et les infections.

♣ Philippe Bousso : unité 668 Inserm/Institut Pasteur, Physiopathologie du système immunitaire

La **Fondation de France** a attribué le 20 janvier 2016 son **Grand Prix scientifique** à l'équipe Neuroimagerie du développement, spécialisée dans les recherches sur le développement cérébral et les fonctions cognitives du jeune enfant, dirigée par **Ghislaine Dehaene** (♀), directrice de recherche CNRS.

♣ Ghislaine Dehaene : unité 922 Inserm/CEA - Université Paris-Sud 11

Le **Prix Marcel Dassault 2015**, catégorie « Chercheur de l'année » a été remis à **Philip Gorwood** (♂), co-directeur du Centre de psychiatrie et neurosciences, pour ses travaux sur les addictions et l'identification de la vulnérabilité génétique à ces pathologies.

♣ Philip Gorwood : unité 894 Inserm - Université Paris - Descartes

La **Fondation Bettencourt Schueller** attribue deux **Prix Coups d'Élan pour la Recherche** à :

Nathalie Vergnolle (♀), directrice de recherche Inserm au Centre de physiopathologie Toulouse Purpan pour ses travaux sur la compréhension des mécanismes impliqués dans les pathologies intestinales, et **Caroline Robert** (voir p.17).

♣ Nathalie Vergnolle : unité 1043 Inserm/CNRS - Université Toulouse III

Comme il l'explique, « la biologie détermine la vulnérabilité, mais il ne s'agit pas que d'une histoire de gènes, c'est aussi le stress, y compris prénatal, qui change l'état du cerveau et peut vous rendre vulnérable à l'addiction ». Ce phénomène se déroulant en deux étapes. « Lors d'une consommation sporadique, chez certains individus, leur système dopaminergique (♀) hyperactif et celui du stress (♀) vont créer un terroir favorable. Les drogues donnent plus de plaisir. Cela va conduire progressivement à des abus, mais il ne s'agit pas encore de la phase la plus grave de la toxicomanie, complètement-il. En revanche, parmi ces personnes, il existe une seconde vulnérabilité. Après une exposition chronique aux drogues, une forme de plasticité synaptique [schématiquement, la capacité qu'ont les neurones à modifier leurs connexions en fonction des besoins, ndlr.] ne marche plus. Le cerveau n'est plus capable de changer de comportement et donc de lutter contre les effets négatifs de la drogue. Ces personnes deviennent toxicomanes. »

Mais, en étudiant ces mécanismes, Pier-Vincenzo Piazza fait une découverte majeure. Le THC (Δ-9-tétrahydrocannabinol, ndlr.), le principe actif du cannabis, se lie à des récepteurs CB1, présents sur la membrane des neurones, qui sont normalement en charge de réguler la prise alimentaire, les processus cognitifs et le plaisir. Or, « nous avons observé que dans le cerveau de rats et de souris, de fortes doses de THC entraînent également une augmentation — jusqu'à 4 000 % — d'une hormone stéroïdienne, la prégnénone », relate le chercheur. Intrigué, il part alors en quête de son rôle. Il constate que son inhibition augmente les effets du THC, alors que si on en apporte plus aux animaux sous THC, ses effets sont fortement diminués. Autrement dit, « la prégnénone aide le cerveau à

« Il y a moins de trente ans, les gens rigolaient quand on disait que les maladies psychiatriques étaient biologiques !, »

s'adapter aux effets négatifs induits par le cannabis en ne bloquant qu'une partie de l'activité des récepteurs CB1, résume Pier-Vincenzo Piazza. En revanche, impossible de l'utiliser telle quelle, car trop instable et très mal absorbée par voie orale. Nous avons donc développé un dérivé chimique, AEF0117, qui mime l'hormone naturelle, et créé une spin-off, Aelis Farma, pour l'amener jusqu'aux essais cliniques. » La précieuse molécule a d'ores et déjà fait ses preuves chez différents modèles animaux et un essai chez l'homme est en préparation en France et aux États-Unis, « où il y a respectivement 750 000 et 4,5 millions de toxicomanes

au cannabis », souligne le médecin. Le produit sera tout d'abord évalué chez des volontaires sains, sans doute à partir du milieu de l'année 2016, puis chez des consommateurs ne souhaitant pas arrêter le cannabis, et enfin chez des toxicomanes en recherche de traitement. Le che-

min jusqu'au médicament est donc encore long mais, Pier-Vincenzo Piazza l'assure, « quels que soient les résultats, cela restera un plaisir d'avoir réussi à aller au bout de cette aventure ».

Une aventure qui pourrait aussi aller beaucoup plus loin, en dépassant le cadre de la toxicomanie. Les récepteurs CB1 sont impliqués dans d'autres maladies comme la trisomie 21, le syndrome de l'X fragile (♀) ou la schizophrénie. Autant de pathologies sur lesquelles pourraient agir des molécules de la même famille que AEF0117. Et dire qu'il y a moins de trente ans, « les gens rigolaient quand on disait que les maladies psychiatriques étaient biologiques ! » rappelle Pier-Vincenzo Piazza. Pas de doute, la psychiatrie avait bien besoin de la force de conviction d'un médecin-chercheur comme lui. ■

🔍 Système dopaminergique

Système de récompense composé de neurones qui communiquent entre eux grâce à un neurotransmetteur particulier, la dopamine, et est impliqué dans des processus cognitifs comme l'apprentissage et la motivation.

🔍 Système du stress

Système nerveux qui permet de percevoir un danger.

🔍 Syndrome de l'X fragile

Maladie génétique rare associée à un déficit intellectuel qui peut être sévère.

♣ P.-V. Piazza, *Science*, 29 septembre 1989, 245 (4925) : 1511-3

♣ M. Vallée et al., *Science*, 3 janvier 2014, 343 (6166) : 94-8

PRIX D'HONNEUR

Étienne-Émile Baulieu

Les femmes et les personnes âgées d'abord

La fin des années 1960 est synonyme de libération sexuelle. Vingt ans plus tard, Étienne-Émile Baulieu offre aux femmes « la pilule du lendemain ». Aujourd'hui, la population vieillit et le médecin-chercheur est en quête de traitements pour vieillir en bonne santé. Une vie passée à mettre la science au service de la société.

© INSERM/PATRICK DELAPIERRE

✦ Étienne-Émile Baulieu : unité mixte de recherche 1195 - Université Paris-Sud 11, Petites molécules de neuroprotection, neurorégénération et remyélinisation

▣ E.-E. Baulieu. *C. R. Séances, Soc. Biol. Fil.*, 3 octobre 1960, 251 : 1421-3

▣ W. Herrmann et al. *C. R. Séances Acad. Sci. III.*, 17 mai 1982, 294 (18) : 933-8

▣ M.C. Lebeau, *The Journal of Biological Chemistry*, 5 mars 1992, 267 : 4281-4

▣ B. Chambraud et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 4 janvier 2010, doi : 10.1073/pnas.0914957107

À la remise de son Prix d'Honneur, Étienne-Émile Baulieu (☛) l'assure, « je suis très touché d'être reconnu dans Ma maison », une institution au sein de laquelle, depuis plus de 50 ans, il espère « être utile à l'humanité ». Et cette fidélité sans faille est à l'image des valeurs, acquises très jeune, qu'il a encore chevillées au corps.

Quand la seconde guerre mondiale débute, Étienne Blum a 13 ans. De cette période, il garde son nom de résistant, Émile Baulieu, pris pour échapper au nazisme, un goût du combat pour des idées, et l'envie d'influer sur la société. À la Libération, il choisit méde-

cine, « pour suivre un ami du maquis et en mémoire de mon père, mais aussi par esprit de rébellion car ma mère préférerait Polytechnique, reconnaît-il. Cependant, pour lui faire plaisir, je suis aussi allé en sciences à la Sorbonne ». Grand bien lui en a pris ! Il y découvre la chimie qui devient une passion grâce à sa rencontre avec Max-Fernand Jayle, spécialiste notamment de la DHEA (déhydroépiandrostérone), qui est le précurseur des hormones sexuelles et dont le taux décroît avec l'âge. Devenu « médecin-chercheur », Étienne-Émile Baulieu montre, en 1960, au sein du laboratoire de son mentor, que la DHEA est produite sous forme de sulfate dans les



LES AUTRES LAURÉATS

PRIX OPECST-INSERM

Des start-up pour valoriser la recherche

José-Alain Sahel (☛) est le fondateur et directeur de l'Institut de la vision à Paris qui héberge un incubateur et une pépinière d'entreprises. Ces start-up permettent de lever des fonds afin de développer les traitements de demain — thérapie génique et rétine artificielle —, destinés aux personnes atteintes de cécité génétique. Le credo du médecin ophtalmologiste : donner des moyens et donc du temps à la recherche pour soulager les malades.



✦ José-Alain Sahel : unité 968 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie, Institut de la vision

PRIX INTERNATIONAL

Lutter contre le virus Ebola et l'épidémie de sida

Depuis quatre décennies, Peter Piot, médecin belge, est spécialiste des maladies infectieuses qui ravagent l'Afrique. En 1976, il co-découvre le virus Ebola qui sévit au Zaïre puis, dès les années 80, il travaille sur le VIH. Il sera ensuite directeur exécutif de l'Onusida de 1995 à 2008, avant de reprendre le chemin des laboratoires. Aujourd'hui, il dirige la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* qui développe un vaccin contre Ebola et élabore une stratégie de santé publique globale pour circonscrire l'épidémie de sida.



PRIX RECHERCHE

Comprendre et prévenir le vieillissement du cerveau

Archana Singh-Manoux (☛) étudie le vieillissement cognitif. Arrivée en France il y a dix ans, elle a montré avec son équipe Inserm que ce déclin est décelable dès l'âge de 45 ans. Reste à en trouver l'origine. Pour cela, elle suit une cohorte de 7 000 personnes qu'elle a mis en place à l'*University College* de Londres où elle continue de diriger la recherche sur le vieillissement du cerveau. Son adage : prévenir le déclin cognitif pour mieux vieillir.



✦ Archana Singh-Manoux : unité 1018 Inserm/Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations



glandes surrénales [♀]. La découverte de la source de cette hormone est un coup de maître « *qui m'a offert une reconnaissance internationale* » indique-t-il. Il accepte alors l'invitation de Seymour Lieberman — « *le pape de la DHEA* » — de la *Columbia University* de New-York, une démarche décriée par ses pairs français. « *Or, c'est grâce à lui que j'ai rencontré Grégory Pincus, le "père" de la pilule contraceptive, souligne-t-il. En outre, c'était une période de libération sexuelle des hommes et des femmes à laquelle la science devait contribuer.* »

De retour à Paris un an après, il participe à la création de l'Inserm, y dirige l'unité 33 de recherche sur le

métabolisme moléculaire et la physiopathologie des stéroïdes [♀], et suit la voie de la maîtrise de la procréation ouverte par Grégory Pincus. Pour « *accélérer le développement des traitements* » précise-t-il, il s'associe à l'industrie pharmaceutique. Là encore son choix fait grincer des dents, mais il s'avère judicieux. Sa collaboration avec le laboratoire Roussel-Uclaf aboutit en effet en 1982 à la mise au point de la pilule abortive RU-486. Baptisée « *pilule du lendemain* », elle offre une alternative à l'avortement chirurgical, encore clandestin et meurtrier dans bien des endroits du globe. Les anti-IVG montent alors au créneau et obtiennent son retrait du marché. Mais Étienne-Émile Baulieu résiste, convaincu que « *les femmes ont le droit de disposer de leur corps* ». La bataille sera gagnée en 1988 : la RU-486 est à nouveau mise à disposition des femmes.

Il retourne alors vers la DHEA, son « *amour de jeunesse* » comme il la qualifie, et il s'intéresse au métabolisme des stéroïdes dans le cerveau. Dès lors, son combat porte sur les maladies neurodégénératives et le vieillissement, car « *le cerveau est l'organe le plus intéressant de l'homme, le siège de la conscience, et que la population vieillit* », explique-t-il. Encore des sujets qui intéressent la société. Récemment, la découverte de la protéine FKBP52 par son équipe, chez des modèles animaux, a ainsi confirmé sa capacité à réguler les anomalies de la protéine Tau impliquées dans la maladie d'Alzheimer. Quant à Étienne-Émile Baulieu, il est toujours sur le front dans son laboratoire du Kremlin-Bicêtre. Et ne lui parlez pas de retraite, car il l'assure, « *l'activité physique et cérébrale préservent la santé !* » ■

Rubrique réalisée par Françoise Dupuy Maury

♀ Glandes surrénales

Paire de glandes, situées au-dessus des reins, qui sécrètent des hormones.

♀ Stéroïdes

Hormones lipidiques impliquées dans diverses fonctions de l'organisme et sécrétées par des glandes endocrines

Traiter le mélanome

À la fois médecin et chercheur, **Caroline Robert** (♀) est en quête de traitements contre le mélanome, un cancer de la peau. Elle a ainsi participé au développement de deux thérapies : l'immunothérapie amène le système immunitaire à s'attaquer aux tumeurs et aux métastases, tandis que la thérapie ciblée bloque des mécanismes propres aux cellules cancéreuses. Aujourd'hui, elle tente de comprendre pourquoi ces traitements restent inefficaces chez certains malades.

♣ **Caroline Robert** : unité 981 Inserm/Institut Gustave-Roussy – Université Paris-Sud 11. Identification de nouvelles cibles thérapeutiques en cancérologie



PRIX INNOVATION

Plus de temps pour les transplantations cardiaques

Ingénieur de formation, **René Ferrera** (♂) développe un procédé permettant de conserver un cœur placé en arrêt et en hypothermie durant 20 heures, au lieu des 4 à 6 heures dont disposent aujourd'hui les chirurgiens pour effectuer une transplantation cardiaque. Ce système, déjà breveté, devrait être prochainement testé sur des cœurs



♣ **René Ferrera** : unité 1060 Inserm/INSA – Université Claude Bernard Lyon 1. Laboratoire de recherche en cardiovasculaire, métabolisme, diabétologie et nutrition

humains. L'objectif : multiplier par trois, voire quatre, le temps disponible pour prélever un cœur, le transporter et le transplanter.

Rendre la science belle

Directrice du pôle audiovisuel de l'Inserm, **Claire Lissalde** (♀) valorise les 32 000 clichés que compte aujourd'hui la banque d'images Serimedis. Elle a aussi permis la production de 400 films et documentaires sur les travaux des chercheurs, et mis en place des expositions itinérantes. Son dernier né est le Musée virtuel de l'Inserm. Grâce à elle, la science s'anime et devient accessible à tous.



♣ **Claire Lissalde** : Département information scientifique et communication – Pôle audiovisuel

www.serimedis.inserm.fr
Musée virtuel de l'Inserm :
www.musee.inserm.fr