



## SANTE ET MEDECINE

- Avancées dans le traitement de Parkinson (Déc 03)
- L'Institut européen de chimie et biologie dans ses murs. (Nov 03)
- Le CHU de Bordeaux pionnier dans la prise en charge des victimes (Oct 03)
- Chirurgie en apesanteur (Oct 03)
- Combattre plus vite les prions (Sept 03)
- Neurones de la mémoire (Sept 03)
- Neurones : de nouvelles zones accessibles (Sept 03)
- Fumer tôt rend plus accro à la nicotine (Juil 03)
- Cocaïne : la piste hormonale (Juin 03)
- Nouvelles recettes d'hydrocortisone (Juin 03)
- Les biomatériaux à l'honneur (Avril 03)
- 1er télé diagnostique réussi (Avril 03)
- Porte cérébrale de la perception (Mars 03)
- PolymerExpert : une société de recherche au service de la santé (Fév 03)
- Téléphones portables et cerveau (Jan 03)

**Avancées dans le traitement de Parkinson.** Une équipe de chercheurs du laboratoire « Physiologie et physiopathologie de la signalisation cellulaire » (CNRS/Université Bordeaux 2) a peut-être ouvert une nouvelle voie thérapeutique contre la maladie de Parkinson. En collaboration avec l'Université de Manchester et l'Hôpital universitaire de Toronto, ils ont identifié une protéine du cerveau qui inhibe, chez le rat, l'activité des neurones surexcités lors de la maladie de Parkinson. Cette pathologie est une affection du système nerveux due à des lésions microscopiques de la base du cerveau, responsables d'une carence en dopamine, molécule impliquée dans la transmission nerveuse. Cette déficience en dopamine entraîne chez les malades une hyperactivité de certains des neurones responsables du contrôle de la bonne exécution des mouvements. Elle entraîne l'apparition de symptômes invalidants : rigidité musculaire, paralysies, etc. Si cette protéine isolée joue le même rôle inhibiteur dans le cerveau humain, alors elle pourrait être utilisée comme nouveau traitement sans les effets secondaires des traitements actuels.

Des chercheurs du même laboratoire ont, en collaboration avec l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée de Marseille, apporté des éclaircissements sur une autre méthode utilisée pour traiter la maladie. Lorsque la zone affectée du cerveau est stimulée à haute fréquence, les symptômes se trouvent nettement atténués. Alors que cette technique est utilisée avec succès depuis une dizaine d'années, son mode d'action restait inconnu. La stimulation haute fréquence a deux effets : elle « efface » l'activité pathologique des neurones concernés et la remplace par l'activité dictée par la stimulation. Ces deux effets ne sont présents, ensemble, que pour des fréquences de stimulation supérieures à 80 Hertz.

**L'Institut européen de chimie et biologie dans ses murs.** Depuis la création de l'Institut européen de chimie et biologie (IECB) en 1998, les équipes travaillaient dispersées sur le campus. Elles sont désormais regroupées dans un même grand bâtiment sur le campus de Pessac, qui offre d'importants moyens en chimie et en biologie structurale. Le Conseil régional d'Aquitaine a financé, à hauteur de 60 %, les travaux qui ont coûté 22,25 millions d'euros. L'IECB, sous la responsabilité des universités Bordeaux 1 et Bordeaux 2, du CNRS et de l'Inserm, abrite aujourd'hui plus de 120 chercheurs travaillant surtout dans le domaine biomédical. L'institut favorise les transferts de technologie. Un « espace entreprises » a déjà accueilli une jeune start-up, Fluofarma.



**Le CHU de Bordeaux pionnier dans la prise en charge des victimes.** Le CHU de Bordeaux a obtenu fin 2003 un financement de la Commission européenne pour développer, à l'échelle européenne, le Centre d'accueil en urgence des victimes d'agressions (CAUVA). En 1999, le CHU de Bordeaux a créé, au sein de son service de médecine légale, cette structure unique en France. Au CAUVA, la victime peut rencontrer une équipe pluridisciplinaire : médecins, juristes, assistants sociaux, services de police... Grâce à ce nouveau financement, le CHU de Bordeaux va pouvoir créer un réseau de travail et d'échanges avec d'autres instituts de médecine légale européens. Pour cela, plusieurs actions sont proposées pendant l'année. Un logiciel, conçu au CHU de Bordeaux, permettra de caractériser les violences en dégagant le profil des agressions, des agresseurs et des victimes pour définir, le plus objectivement possible, les moyens de prévention les plus adéquats. Des actions de sensibilisation seront menées dans les écoles, les entreprises, les foyers, etc. La synthèse du projet donnera lieu aux premières Journées européennes de victimologie le 22 octobre 2004. Au premier trimestre 2005, sera publié un guide des bonnes pratiques en matière de victimologie.

**Chirurgie en apesanteur.** Une équipe du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux a réalisé une première mondiale : une opération de microchirurgie en apesanteur sur un rat. Cette expérience a été réalisée à bord de l'airbus A300 Zéro G de Novespace. En effectuant, à environ 8000 mètres d'altitude, une série de courbes paraboliques, cet avion recrée une succession d'états hors pesanteur de vingt-deux secondes. Le chirurgien profite alors de chacune de ces périodes d'apesanteur pour effectuer un ou plusieurs gestes chirurgicaux. Dans ces conditions, le professeur Dominique Martin, du service de chirurgie plastique et reconstructrice du CHU, a sectionné, sous anesthésie, l'artère de la queue d'un rat puis effectué sept points de suture sur celle-ci. Le diamètre de cette artère étant équivalent à celui de la plus petite artère suturable chez l'être humain, le succès de cette opération ouvre la voie à d'éventuelles interventions chirurgicales complexes sur l'homme lors de vols spatiaux. L'objectif ultime pourrait être l'utilisation d'un robot reproduisant les gestes du chirurgien le pilotant depuis la Terre.

**Combattre plus vite les prions.** Un test utilisant la levure de boulanger pour isoler des molécules actives contre les prions a été mis au point par l'équipe « Hérité structurale et prions » de Christophe Cullin (CNRS/Université Bordeaux 2) et des chercheurs de la station biologique de Roscoff (CNRS/Université Paris 6). La levure possède plusieurs protéines se comportant comme des prions, des protéines dont la forme pathogène est capable de transformer d'autres protéines du même type en molécules pathogènes. Fort heureusement, chez la levure, les protéines prions sont dénuées de toute toxicité ce qui en fait un modèle exceptionnellement puissant. L'idée de développer une méthode de criblage basée sur la levure est née du pari que les mécanismes contrôlant l'apparition et/ou la maintenance des prions étaient semblables chez la levure et chez l'Homme. Les molécules sont testées sur leur capacité à éliminer deux prions de levure très différents. Lorsque l'effet anti-prion est constaté sur l'ensemble du test, la molécule est sélectionnée. On suppose qu'elle agit sur des mécanismes de contrôle généraux des prions. La facilité d'emploi de cette technique, son faible coût et l'innocuité des prions de levure donne à ce nouveau système de criblage haut débit un avenir prometteur. Une demande de brevet a été déposée par le CNRS pour protéger le procédé ainsi que les premières molécules qu'il a permis d'isoler.

**Neurones de la mémoire.** Les travaux de l'équipe de Nora Abrous (dirigée par Pier-Vincenzo Piazza, Inserm/Université Bordeaux 2) publiés en novembre 2003, apportent des éclaircissements sur le processus du vieillissement cérébral. Ces chercheurs ont montré, chez le rat, que la faculté de mémorisation est directement liée à la capacité de création de nouveaux neurones, ou neurogénèse, dans une zone particulière du cerveau. L'équipe bordelaise a étudié des rats sénescents qu'ils ont divisé en deux groupes selon leur capacité de mémorisation de l'espace : un groupe montrant des difficultés d'apprentissage et de repérage dans l'espace et un autre présentant des facultés identiques à celles de jeunes rats. Grâce à des techniques de marquage moléculaire, les chercheurs ont quantifié le nombre de neurones nouvellement formés pour chacun des groupes d'animaux. Les résultats obtenus montrent que les rats ayant une bonne capacité de mémorisation de l'espace présentent une capacité de neurogénèse plus importante que les autres. Ces travaux établissent, pour la première fois un lien quantitatif direct entre capacité à créer des neurones et dysfonctionnements de la mémoire.

**Neurones : de nouvelles zones accessibles.** Daniel Choquet et son équipe (CNRS/Université Bordeaux 2) avaient mis au point, en 2002, une technique permettant de visualiser le déplacement de récepteurs le long des neurones. Une collaboration en 2003 avec des physiciens a permis de mieux comprendre ce phénomène.

Les neurones possèdent des extensions cellulaires ou axones (sortes de bras) qui assurent la communication entre les cellules. La jonction entre les neurones en contact, ou synapse, permet la circulation de l'influx nerveux via des molécules chimiques : les neurotransmetteurs, tel le glutamate. Le long des axones et sur les synapses, il existe des récepteurs au glutamate. L'équipe du professeur Choquet a d'abord pu constater que les récepteurs situés sur les axones étaient en perpétuel mouvement, sauf lorsqu'ils reçoivent une information. Cependant ils n'ont pas eu accès aux récepteurs ancrés sur les synapses. C'est pourquoi, en 2003, une collaboration entre ces biologistes et des physiciens du CPMOH (Centre de physique moléculaire optique et hertzienne, CNRS/Université Bordeaux 1) a vu le jour. Les techniques d'imagerie de molécules individuelles développées par l'équipe de nanophotonique de Brahim Lounis (CPMOH) ont permis de suivre en temps réel des récepteurs individuels sur l'axone et la synapse. Les neurologues ont pu ainsi confirmer leur hypothèse selon laquelle les récepteurs situés au niveau de la synapse sont également mobiles. Ils en concluent que la variation rapide du nombre de récepteurs au glutamate, observée dans la synapse au cours de l'activité neuronale, est due à une forte mobilité de ces derniers. Les applications qu'offrent ces travaux, publiés en septembre 2003, sont multiples. S'il est possible de modifier chimiquement la mobilité des récepteurs du glutamate, on peut imaginer, par exemple, des médicaments permettant d'améliorer les processus de mémorisation.

**Fumer tôt rend plus accro à la nicotine.** Des études épidémiologiques suggéraient déjà que la dépendance à la nicotine était plus importante lorsque les sujets avaient commencé à fumer tôt, dans l'adolescence. Une équipe de chercheurs de l'Inserm, menée par Pier-Vincenzo Piazza de l'Université Bordeaux 2, vient de montrer que chez le rat, l'adolescence se caractérise par une forte vulnérabilité neurologique à la nicotine. Cette étude montre que le traitement à la nicotine pendant l'adolescence, augmente la motivation des rats adultes à s'en auto-administrer. Pour mesurer ce comportement, les rats sont placés dans une cage équipée d'un trou. En appliquant son museau à cette cavité, le rat se voit administrer une dose de nicotine. Certains rats sont des contrôles et ne reçoivent qu'une solution saline. Les rats adultes traités à la nicotine jeunes consomment plus de nicotine et sont disposés à fournir un travail plus important pour l'obtenir que les animaux traités seulement en post-adolescence.

Dans le cerveau, la nicotine se fixe à des récepteurs qui interagissent normalement avec l'acétylcholine. Chez les rats exposés à la nicotine pendant l'adolescence, ces récepteurs à l'acétylcholine semblent être produits en plus grand nombre. Les gènes correspondants aux récepteurs à l'acétylcholine sont davantage activés. C'est probablement pour cela que ces animaux deviennent plus sensibles.

**Cocaïne : la piste hormonale.** L'équipe de Pier-Vincenzo Piazza a aussi mis en évidence chez le rongeur, le rôle d'un récepteur d'hormone dans la sensibilisation aux effets de la cocaïne et dans la motivation à prendre cette drogue. Des observations montrent que les hormones glucocorticoïdes, une des principales réponses hormonales au stress, augmentent l'envie de cocaïne. Elles sont retrouvées en plus grande concentration chez les rats les plus vulnérables aux drogues. Ces chercheurs ont identifié, au niveau du cerveau, le récepteur par lequel ces hormones influencent le comportement face à la cocaïne. Si ces récepteurs sont absents ou bloqués, les rongeurs montrent une motivation plus faible à s'administrer de la cocaïne et ne développent pas de sensibilisation. Ces résultats constituent une première piste pour traiter cette dépendance, alors qu'il n'existe pas actuellement de véritable traitement.

**Nouvelle recette d'hydrocortisone.** Une collaboration rassemblant les chercheurs de l'Ecole supérieure de technologie des biomolécules de Bordeaux (ESTBB), la société Aventis-Pharma, premier groupe pharmaceutique français, et le centre de génétique moléculaire du CNRS de Gif-sur-Yvette a permis de transformer un micro-organisme unicellulaire pour le rendre capable de synthétiser un médicament, l'hydrocortisone. Cet anti-inflammatoire majeur, naturellement produit par les mammifères, peut ainsi être fabriqué par la levure de boulanger simplement à partir d'alcool ou de sucre.

La production mondiale d'hydrocortisone représente environ 200 tonnes par an et un milliard d'euros. Actuellement, la synthèse industrielle nécessite neuf étapes (principalement des conversions chimiques) et respecte peu l'environnement. Elle est également coûteuse et de faible rendement. La réalisation de la synthèse d'hydrocortisone par un micro-organisme à partir de simples sources de carbone (alcool, sucre) et d'oxygène représente une avancée décisive. La transformation de la levure a impliqué la manipulation d'une quinzaine de gènes humains, bovins et végétaux et la modification de certaines étapes métaboliques du micro-organisme. Les enseignants-chercheurs et les ingénieurs de l'ESTBB ont notamment participé aux manipulations génétiques nécessaires à l'introduction de gènes dans les levures et à la détermination des conditions optimales de production. Ils ont également développé des techniques pour doser l'hydrocortisone et des molécules dérivées. Cette réussite biotechnologique a été publiée dans le numéro de février 2003 de la revue « Nature Biotechnology ».

**Les biomatériaux à l'honneur.** Le Centre d'investigation technologique (CIT) de Bordeaux bénéficiera en 2004 d'un accès à une « plate-forme de soutien et de développement de l'innovation technologique » dans trois domaines, dont celui des biomatériaux et des dispositifs médicaux. L'aménagement et l'équipement de cette plate-forme sera financée dans le cadre du plan Etat-Région. Ce CIT fait partie des trois centres pilotes créés par les ministères chargés de la recherche et de la santé, dont le rôle est d'aider des entreprises de l'industrie biomédicale à achever le développement de leurs produits innovants en bénéficiant de l'expertise de chercheurs spécialisés et de cliniciens, et à préparer la validation clinique de ces produits. Celle-ci pourra s'effectuer à Bordeaux au sein du Centre d'investigations cliniques du Chu. Depuis sa création en 2001, le CIT de Bordeaux se consacre au développement de cinq projets autour des biomatériaux : « en chirurgie vasculaire, orthopédique, chirurgie du rachis, urologie et odontologie » indique Charles Baquey, Président du comité d'orientation stratégique du centre bordelais. Ces projets privilégient des approches d'ingénierie tissulaire, c'est-à-dire la conception d'implants bioartificiels associant une composante artificielle à base de biomatériaux synthétiques ou d'origine naturelle, et une composante cellulaire destinée à faciliter l'intégration des implants dans les tissus des patients. Il s'agit en chirurgie vasculaire par exemple, d'élaborer des substituts artériels dont les parois internes pourront être recouvertes par des cellules issues du patient traité. On attend de tels implants qu'ils soient moins thrombogènes, c'est-à-dire qu'ils réduisent les risques de formation de caillots liés aux implants synthétiques afin de remplacer des artères de petit calibre.

**Premier télédiagnostic.** Des opérations médicales suivies à distance par des spécialistes sont des exploits techniques connus. Il est désormais également possible d'effectuer des diagnostics médicaux à distance entre deux zones isolées. Télécoms sans frontières située à Pau est la première ONG spécialisée dans les télécommunications humanitaires d'urgence. Elle a pu profiter des innovations telles que la miniaturisation des composants et le développement croissant des réseaux satellite pour réaliser en janvier 2003 le premier télédiagnostic médical à distance entre deux régions peu équipées du Nicaragua. Une équipe de logisticiens et de personnel clinique a permis un examen à distance de patients d'un dispensaire retiré, grâce à la transmission d'images en direct à des médecins spécialistes et à l'échange instantané d'informations médicales (radiologies, rapports, électrocardiogrammes, bilan) par satellite.

**Porte cérébrale de la perception.** En 2002, le professeur Le Masson (Inserm/Université Bordeaux 2), avait mis au point, avec l'aide des chercheurs du CNRS, des réseaux de neurones biologiques et de « neurones » électroniques, qui permettent une analyse des interactions entre cellules nerveuses. Courant 2003, grâce à cette technique, l'équipe de Gwendal Le Masson a pu faire une avancée importante. Le thalamus, structure cérébrale qui filtre les informations sensorielles, a montré son rôle modulateur dans le passage de l'état de veille à celui de sommeil. Les résultats de l'étude basée sur des neurones hybrides ont montré que des « interneurons » thalamiques contrôlent le flux de données et jouent le rôle de « porte » du cortex cérébral. Une fois activés par des substances induisant le sommeil, ces interneurons déconnectent toutes les informations du monde extérieur (venant des organes des sens) et intérieur (qui proviennent des organes internes) du cortex : c'est l'endormissement. A l'opposé, certaines substances stimulent l'éveil, telle la noradrénaline, en bloquant l'activation de ces interneurons inhibiteurs, ce qui laisse « entrer » les informations sensorielles. Ces découvertes et la méthode consistant à mettre en relation le système nerveux avec des circuits électroniques, pourraient aboutir à la création de systèmes de stimulation implantables visant à assister ou suppléer une structure cérébrale défaillante.

**PolymerExpert : une société de recherche au service de la santé.** Des prothèses aux matériaux à mémoire de forme, PolymerExpert s'est spécialisée dans le domaine des polymères. Ce type de matériau est composé de grandes molécules formées par la répétition d'un même motif. L'un des plus connus est le nylon. Depuis 1996, cette société a su exploiter cette chimie grâce à un partenariat avec l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Bordeaux, l'Université Bordeaux 1 et le CNRS. Elle a mis au point de nombreux produits à destination des secteurs de la pharmacie, du biomédical et des biotechnologies. L'un des brevets récemment déposés concerne un activateur du durcissement des ciments osseux – ciments utilisés pour sceller les prothèses orthopédiques dans l'os. Le nouvel activateur breveté a l'avantage d'être un polymère non toxique et de conférer une coloration au ciment, ce qui permet au chirurgien de bien le distinguer de l'os. Egalement en cours de brevet, une prothèse de disque intervertébral constituée d'un matériau monobloc présentant des zones rigides et souples, et fonctionnant comme un amorceur. Ces nombreuses innovations ont conduit la société bordelaise à créer un département de production, assurant ainsi un approvisionnement direct à ses clients.

**Téléphones portables et cerveau.** Quelles sont les conséquences de l'utilisation des téléphones portables sur le cerveau humain, c'est ce que cherche à savoir le Ministère de la Recherche et de l'Industrie qui a financé le projet Comobio (Communications mobiles et biologie). Associé à ce programme, le Professeur Pierre Aubineau de l'Université Bordeaux 2, a mis en évidence les incidences des ondes des téléphones portables sur les vaisseaux sanguins qui irriguent le cerveau des rats. Les vaisseaux cérébraux (autant chez le rat que chez l'homme) sont tapissés de cellules soudées entre elles qui ne laissent passer à travers elles que les molécules nécessaires au bon fonctionnement du (c'est la barrière hémato-encéphalique). Dans certaines circonstances pathologiques (une brusque augmentation de la température du corps, traumatisme crânien, crise d'hypertension, hypo- ou hyperbarie...) cette barrière peut s'ouvrir, laissant passer des molécules indésirables pour le cerveau. Les recherches menées au sein du laboratoire de Pierre Aubineau ont consisté à exposer des rats aux ondes de téléphones portables. Pour des durées d'exposition supérieures à 10 minutes et un débit d'absorption spécifique (DAS) supérieur à 0,25 W/kg, on a pu constater qu'une protéine de bœuf détectable par fluorescence qui leur avait été préalablement injectée franchit la barrière hémato-encéphalique. Les vaisseaux sanguins cérébraux du rat et de l'homme ayant une structure et une physiologie similaires, une action des ondes GSM sur la barrière hémato-encéphalique humaine ne peut donc être exclue.

