



**HAL**  
open science

## Modèles expérimentaux et recherche thérapeutique

Pascale Cossart, Bernard Meunier, Daniel Louvard, Jonathan Ewbank,  
Nathalie Pujol, Philippe Herbomel, Yann Héroult, Marc Dhenain, Dominique  
Costagliola, Nora Benhabiles

► **To cite this version:**

Pascale Cossart, Bernard Meunier, Daniel Louvard, Jonathan Ewbank, Nathalie Pujol, et al.. Modèles expérimentaux et recherche thérapeutique. La lettre de l'Académie des Sciences, 40, 2020. hal-04863478

**HAL Id: hal-04863478**

<https://academie-sciences.hal.science/hal-04863478v1>

Submitted on 3 Jan 2025

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

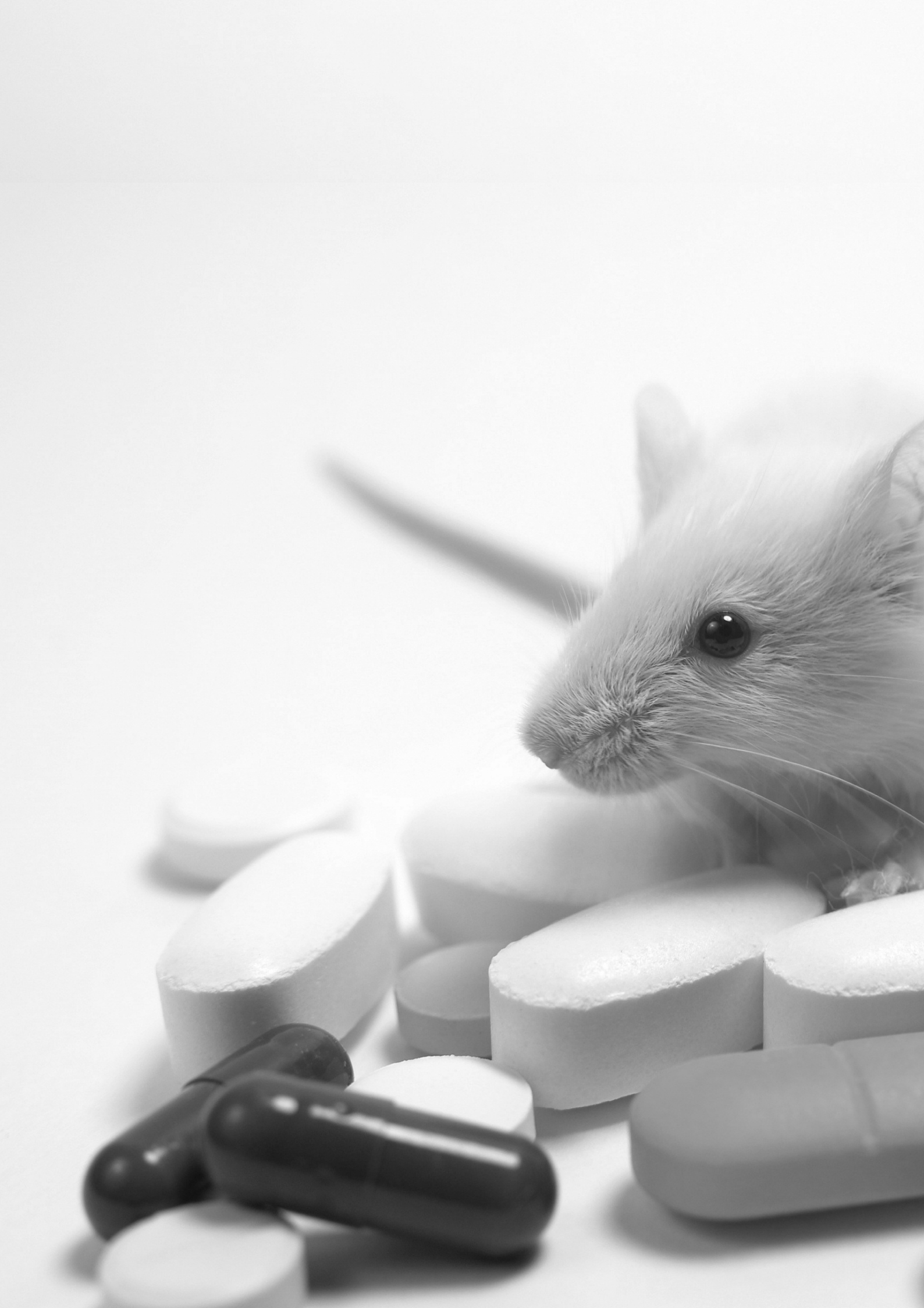
40

# La Lettre

de l'Académie des sciences  
PRINTEMPS 2020



Modèles  
expérimentaux et  
recherche thérapeutique





**À la recherche du meilleur modèle pour la meilleure recherche**

Pascale Cossart

page 4

DOSSIER

**MODÈLES EXPÉRIMENTAUX ET RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE**



**Recherche thérapeutique et modèles animaux : un peu d'histoire**

Bernard Meunier

page 8



**Des cultures cellulaires aux organoïdes pour explorer le vivant et créer des thérapies rationnelles**

Daniel Louvard

page 12



**C. elegans est-il un bon modèle pour la recherche thérapeutique ?**

Jonathan Ewbank et Nathalie Pujol

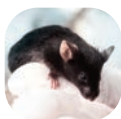
page 18



**Le Danio : le poisson qui a séduit les chercheurs**

Philippe Herbomel

page 22



**Comment les modèles souris sont devenus essentiels pour répondre aux besoins de la recherche fondamentale et thérapeutique ?**

Yann Hérault

page 26



**Modèles primates et innovations thérapeutiques contre les maladies du système nerveux central**

Marc Dhenain

page 34



**L'évaluation des médicaments et les perspectives offertes par les grandes bases de données médicales**

Dominique Costagliola

page 38



**Le patient numérique**

Nora Benhabiles

page 42

EN DIRECT DE L'ACADÉMIE



**Vingt-deux nouveaux membres élus à l'Académie des sciences**

page 48



**La science au cœur du G7 2019**

page 52



**Colloques et séances**

page 54



**Avis et recommandations**

page 59



**L'Académie des sciences partenaire de Google Arts et Culture**

page 62

## À la recherche du meilleur modèle pour la meilleure recherche



©Simon Cassanas-Académie des sciences

### Pascale Cossart

Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences,  
professeur à l'Institut Pasteur

Depuis le XX<sup>e</sup> siècle, le recours en recherche à des modèles expérimentaux a souvent permis des avancées spectaculaires dans notre compréhension du monde vivant. En simplifiant leurs objets d'étude, et en extrapolant ensuite les résultats obtenus dans des systèmes simples à des systèmes plus sophistiqués ou plus évolués,


les scientifiques ont pu comprendre des phénomènes complexes. « *Ce qui est vrai pour la bactérie est vrai pour l'éléphant* » disait Jacques Monod.

Les modèles sont ainsi rapidement devenus des outils clés de la démarche scientifique. Pourtant, leur utilisation a fait et fait encore l'objet de nombreux questionnements, lorsqu'il s'agit d'animaux et lorsque ceux-ci sont utilisés pour étudier des maladies, des comportements ou même pour comprendre l'homme en bonne santé. Comment évaluer leur réelle pertinence et validité à mimer la complexité du vivant ? Quels modèles la recherche utilise-t-elle, pour quelles expérimentations ? Quel cadre éthique accompagne le recours aux animaux de laboratoire ? Pourrait-on se passer de certains modèles ?

Loin des débats passionnés, l'Académie des sciences souhaite donner dans ce volume des clés pour comprendre les grands enjeux de ce sujet parfois délicat. Grâce aux contributions de confrères

académiciens et de chercheurs de renom, ce numéro de *La Lettre* propose de répondre à ces questions à travers un tour d'horizon de quelques modèles utilisés en recherche, depuis la cellule cultivée et « multipliée » en laboratoire, jusqu'aux primates non humains, réservés aux dernières expérimentations avant les essais cliniques chez l'Homme, en passant par la mouche ou l'inattendu « poisson-zèbre ». À l'heure des « Big Data » et de la simulation numérique, finalement, il est important de se demander : quel est leur avenir ?





# Modèles expérimentaux et recherche thérapeutique



## Recherche thérapeutique et modèles animaux : un peu d'histoire



©Simon Cassanas-Académie des sciences

### Bernard Meunier

Membre de l'Académie des sciences (présidence en 2015 et 2016). Directeur de recherche émérite au Laboratoire de chimie de coordination du CNRS, Toulouse, "*Distinguished Professor*" au département de chimie de l'université de technologie du Guangdong à Canton (Chine).

**Pendant des siècles, la recherche d'agents thérapeutiques s'est faite à partir de plantes ou de produits minéraux, disponibles dans la nature par essais et erreurs, directement sur les humains. De cette époque lointaine, nous avons en mémoire les résultats positifs de ces essais, et les nombreux médicaments issus de produits d'extraction de plantes médicinales. Mais les erreurs des temps anciens n'ont pas été comptabilisées.**

Au XX<sup>e</sup> siècle et au fur et à mesure de la découverte de nouveaux médicaments, la méthode empirique essayer-erreur sur les patients a été fort heureusement abandonnée au profit d'une approche systématique, s'appuyant sur des tests préalables sur des animaux, afin d'évaluer les propriétés pharmacologiques des molécules d'intérêt et d'en connaître les risques de toxicité avant les premiers essais chez l'homme.

La phase préclinique, qui précède les premiers essais chez les volontaires sains et les patients, est maintenant strictement encadrée sur le plan réglementaire. Elle est sous le contrôle d'agences nationales ou internationales, qui s'appuient sur un ensemble complet de textes établis tout au long des quatre-vingts dernières années et améliorés au fur et à mesure de la construction de l'arsenal thérapeutique dont nous bénéficions actuellement.

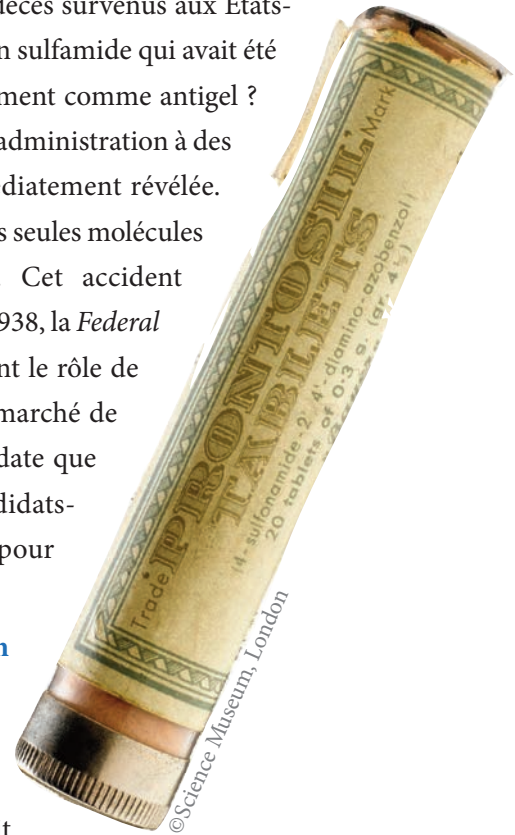
L'amélioration de l'évaluation réglementaire de candidats-médicaments sur des modèles animaux, selon des protocoles contrôlés par des comités d'éthique, s'est souvent imposée après une succession d'accidents très graves survenus chez des patients traités avec de nouveaux médicaments, sans que toutes les précautions aient été



©Mamenic181 - adobe.stock.com

prises lors des essais de toxicologie préclinique, ainsi, hélas, que lors de la pratique par l'Allemagne nazie d'expérimentations humaines monstrueuses. Quelques-uns de ces jalons historiques sont rappelés ci-dessous.

- **1937. Le Prontosil.** Qui se souvient aujourd'hui des 105 décès survenus aux États-Unis, après le traitement des personnes avec le Prontosil, un sulfamide qui avait été dilué dans du diéthylène-glycol, produit utilisé habituellement comme antigel ? Si cette formulation avait été testée chez l'animal avant son administration à des patients, il est évident que la toxicité en aurait été immédiatement révélée. Avant la Seconde Guerre mondiale, les sulfamides étaient les seules molécules capables de traiter certaines infections bactériennes. Cet accident dramatique est à l'origine d'une loi fédérale américaine de 1938, la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, renforçant considérablement le rôle de FDA (*Food and Drug Administration*) sur la mise sur le marché de médicaments et de cosmétiques<sup>1</sup>. C'est à partir de cette date que l'encadrement réglementaire de l'évaluation des candidats-médicaments a été mis en place de manière efficace pour protéger les patients.



- **1933. Bannissement de l'expérimentation animale en Allemagne.** De nombreux pays vont s'aligner sur la législation de la FDA, mais pas l'Allemagne nazie, qui promulgue en novembre 1933 une loi interdisant la vivisection d'animaux de laboratoire, et bannissant de fait l'utilisation d'animaux pour des essais précliniques (*Reichstierschutzgesetz*, loi portant la signature d'Herman Goering, ministre à cette époque)<sup>2</sup>. Nous avons tous en mémoire la pratique des médecins nazis avec les déportés dans les camps d'extermination.
- **1947. Le code de Nuremberg (1954. La déclaration d'Helsinki).** Lors du procès de ces médecins par le tribunal de Nuremberg en 1947, vingt d'entre eux seront condamnés. Mais surtout, les attendus de ce procès sont à l'origine d'une liste de dix recommandations pour les règles éthiques et juridiques dans la pratique des expériences médicales<sup>3</sup>. Cette liste, connue sous le nom de code de Nuremberg, sera à la base de tous les textes sur ce thème au cours des décennies suivantes et en particulier de la déclaration d'Helsinki, adoptée en 1964 par l'association médicale mondiale<sup>4</sup>. La règle n°3 du code de Nuremberg précise les conditions permettant aux médecins de procéder à des expérimentations de nouveaux médicaments : "*L'expérience doit être construite et fondée de façon telle, sur les résultats de l'expérimentation animale et de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie ou autre problème à l'étude, que les résultats attendus justifient la réalisation de l'expérience*"<sup>5</sup>. Cette règle de 1947 a clairement établi que tout essai de nouveaux médicaments doit être précédé d'une expérimentation sur des modèles animaux validés, pour protéger, dans la limite des connaissances scientifiques et médicales, les patients. Il est clair que toute remise en cause de cette phase d'expérimentation sur des animaux de laboratoire par une nouvelle législation serait une violation du code de bonnes pratiques établi à Nuremberg en 1947.
- **1954. Le Stalinon.** En France, l'année 1954 a été marquée par le décès de 98 patients ayant reçu du Stalinon pour des infections de type furoncles. Le Stalinon était composé de diiodo-diéthyl-étain et de vitamine F (nom donné à l'époque aux acides polyinsaturés oméga-3 et oméga-6). À la suite d'essais très



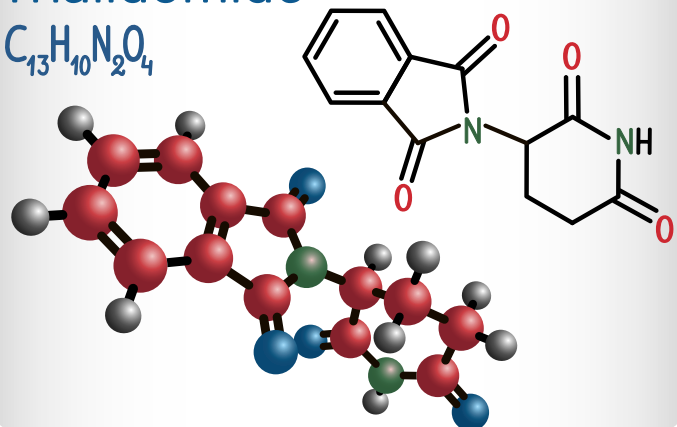
©AFP

Le Stalinon fut responsable en 1954 du décès de 98 patients en France. Ce drame a conduit au renforcement de la réglementation relative à la mise sur le marché des médicaments.

limités chez l'animal, huit patients avaient été traités dans un hôpital avec des capsules formulées à 3 mg, apparemment sans effets toxiques. La posologie avait ensuite été modifiée, avec des capsules dosées à 15 mg, soit 5 fois la dose du premier essai. Près de cent patients décédèrent alors d'une neurotoxicité cérébrale<sup>6</sup>. Ce drame conduisit à une réglementation renforcée pour la mise sur le marché des médicaments en France (décret du 4 février 1959).

- **1957. La thalidomide.** En Allemagne, en 1957, la société Grünenthal commercialise ce nouveau traitement pour l'anxiété, les insomnies et les nausées du matin chez les femmes enceintes. Le médicament est vendu dans (plus de) 46 pays. Plus de 10 000 enfants naissent avec des malformations dramatiques au niveau des membres... une des plus grandes catastrophes liée à un médicament<sup>7</sup>. L'absence de tératogénicité n'avait été constatée que chez la souris, dans l'étude initiale. Des études ultérieures, chez les lapines en particulier, ont mis en évidence les effets fortement tératogènes de la thalidomide. Au moment où des études proposent d'utiliser l'énantiomère non-tératogène de la thalidomide (la forme lévogyre, la tératogénicité étant due à la forme dextrogyre) dans le traitement de certains myélomes, il serait important de se souvenir de la tragédie de l'année 1958, sachant qu'une épimérisation de la thalidomide – et donc un retour à la forme racémique avec les deux énantiomères, dont celui qui est tératogène – est probablement possible *in vivo*. Il est regrettable que des sites web proposent à la vente directe cette molécule, pouvant conduire à de nouveaux accidents.

## Thalidomide



© bacsica - adobe.stock.com

La molécule de thalidomide.

Ces faits historiques sont là pour nous rappeler que sans expérimentation chez l'animal dans la phase préclinique de l'élaboration d'un futur médicament, on doit légitimement craindre des catastrophes médicales. Il n'est pas possible de demander d'un côté un niveau de sécurité maximale pour un médicament, revendication parfaitement légitime, et de l'autre la disparition, par la loi ou le décret, des essais de pharmacologie et de toxicologie sur animal de laboratoire (près de 95% des essais sont effectués sur des souris). Légiférer ne consiste pas à donner raison à tout le monde en même temps, y compris en suivant des propositions issues de groupes d'opinion ayant des méthodes trop souvent éloignées du raisonnement scientifique. Trois arguments sont souvent utilisés par les associations demandant la suppression des essais préliminaires chez l'animal : (i) nous avons assez de molécules pour satisfaire les besoins en médicaments, (ii) la toxicité doit être évaluée sur cellules (*in vitro*) et (iii) les progrès de l'informatique vont permettre d'évaluer la toxicité (*in silico*). Sur le premier point, on peut remarquer que nous avons un besoin crucial en nouvelles molécules pour traiter des infections par des pathogènes devenus résistants aux médicaments connus. Par ailleurs, aucun pharmacologue responsable n'accepte l'idée que les données sur la toxicité cellulaire sont suffisantes pour documenter une toxicité au niveau de l'organisme entier. Quant au progrès de l'informatique, ils vont permettre de faire évoluer les méthodes de modélisation, mais il faut toutefois rappeler qu'un organisme humain est composé de plus de 20 000 protéines — sans compter les protéines modifiées (glycation par exemple) — et que ces dernières sont organisées dans plus de 10 000 milliards de cellules. Cela implique un nombre gigantesque de paramètres à prendre en compte pour réaliser toutes les modélisations possibles au niveau moléculaire. Une condition pourtant indispensable pour détecter les potentiels effets toxiques, dont on sait qu'ils sont souvent dus à une interaction précise entre toute ou partie d'un médicament avec une protéine ou un récepteur particulier. Il serait illusoire de penser que les moyens de modélisation numérique, actuels ou futurs, permettraient de s'affranchir des étapes réglementaires chez l'animal, pour faire des patients les premiers cobayes de la recherche thérapeutique.

Nous devons garder en mémoire les drames créés chez des patients par la prescription d'agents thérapeutiques dont l'évaluation préclinique chez l'animal a été déficiente. Bien souvent, on se trouve dans une situation semblable à celle décrite au sujet de la thalidomide : non pas trop d'expérimentation animale, mais pas assez, pas sur tous les modèles expérimentaux nécessaires, mais seulement sur les moins chers, les moins dérangeants (souris, par exemple). Par ailleurs, n'oublions pas que l'absence de modèles pharmacologiques prédictifs chez l'animal bloque encore la création de nouveaux médicaments. Faut-il rappeler qu'en l'absence de tels modèles animaux prédictifs, nous n'avons pas réussi à mettre au point de nouveaux médicaments efficaces pour traiter la maladie d'Alzheimer au cours des quinze dernières années ?<sup>8</sup>

#### Pour en savoir plus

1. C. T. William, *Nurs. Clin. North Am.*, 51, 1-11 (2010) ; [https://fr.wikipedia.org/wiki/Federal\\_Food,\\_Drug,\\_and\\_Cosmetic\\_Act](https://fr.wikipedia.org/wiki/Federal_Food,_Drug,_and_Cosmetic_Act)
2. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Protection\\_de\\_la\\_nature\\_et\\_des\\_animaux\\_sous\\_le\\_Troisième\\_Reich](https://fr.wikipedia.org/wiki/Protection_de_la_nature_et_des_animaux_sous_le_Troisième_Reich)
3. B. Halioua, *La Revue du Praticien*, 60, 734-737 ; [https://fr.wikipedia.org/wiki/Procès\\_des\\_Médecins](https://fr.wikipedia.org/wiki/Procès_des_Médecins)
4. G. Durand, A. Duplantie, Y. Laroche, D. Laudy, *Histoire de l'éthique médicale et infirmière*, Presse de l'Université de Montréal, 2000 ; [https://fr.wikipedia.org/wiki/Déclaration\\_d%27Helsinki](https://fr.wikipedia.org/wiki/Déclaration_d%27Helsinki)
5. Philippe Amiel et François Vialla, *Revue du droit sanitaire et social*, Dalloz, 2009, pp. 673-687. <hal-00845957>
6. C. Bonah, *La Revue du Praticien*, 57, 1501-1505 (2007).
7. N. Vargesson, *Birth Defects Res.*, (Part C), 105, 140-156 (2015).
8. B. Meunier, *L'Actualité Chimique*, 433, 7 (2018).

## Des cultures cellulaires aux organoïdes pour explorer le vivant et créer des thérapies rationnelles



©Simon Cassanas-Académie des sciences

### Daniel Louvard

Membre de l'Académie des sciences, professeur honoraire à l'Institut Pasteur, directeur de recherche émérite au CNRS, directeur honoraire à l'Institut Curie.

Daniel Louvard est un biologiste cellulaire qui s'est intéressé au fonctionnement des cellules normales et cancéreuses. Ses recherches l'ont conduit à explorer comment les cellules épithéliales, responsables de la majorité des cancers, acquièrent et maintiennent leur forme et une organisation asymétrique essentielles à leurs fonctions. Il est membre de l'Académie européenne des sciences et membre étranger de l'Académie américaine des arts et des sciences.

**Dès la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, les biologistes ont essayé, sans succès, de mettre en culture des cellules d'origine animale.**

**Invariablement celles-ci mouraient. En 1912, Alexis Carrel,**

**chirurgien biologiste lyonnais, publie ses travaux sur la culture *in vitro* de cellules de cœur de poulet qui continuent à battre après des semaines... Ces résultats, pensait-il, ouvraient la voie à l'immortalisation des cellules et à la transplantation de tissus fonctionnels obtenus *in vitro*.**

Pour maintenir en vie les cellules, Alexis Carrel utilisait des milieux nutritifs contenant du plasma sanguin et des extraits d'embryons. On sait maintenant que les extraits utilisés pour renouveler le milieu de culture au fil du temps contenaient des cellules qui, en proliférant, remplaçaient les cellules mortes, donnant ainsi une fausse impression d'immortalité de l'échantillon initial de cellules. Il faudra attendre 1951 pour parler de cellules « immortelles », lorsque le biologiste George Gey cultiva les cellules d'une tumeur cancéreuse du col de l'utérus d'une patiente, Henriette Lacks. Elles sont toujours utilisées de nos jours dans tous les laboratoires du monde sous le nom de cellules HeLa.

### Culture des cellules transformées ou malignes

Au début des années 1960, Leonard Hayflick (Wistar Institute, Philadelphie, USA) étudia les capacités de division des cellules d'embryons humains. Ses travaux, publiés en 1965, montrent que les fibroblastes (un type de cellules formant le tissu conjonctif) ont une capacité limitée de divisions cellulaires (mitoses). En effet, après 50-60 mitoses, la croissance des cellules régresse, celles-ci manifestent des signes de sénescence et finalement meurent (théoriquement  $1,12 \times 10^{15}$  cellules peuvent être produites à partir d'une cellule). Le nombre de divisions est propre à chaque espèce et dépend aussi du type de cellules (il y a 350 familles de types cellulaires chez l'Homme). Hayflick observa également que le nombre de divisions décroissait avec

l'âge des individus donneurs de biopsies : on parle de « limite d'Hayflick ». On peut ainsi étudier *in vitro* certains aspects du vieillissement cellulaire. Mais dans certaines conditions, on peut démontrer des exceptions à cette règle. Lorsque l'on cultive des cellules provenant d'organes (en général de rongeurs), celles-ci peuvent spontanément « se transformer » et donner des lignées cellulaires ayant perdu les mécanismes contrôlant leur prolifération. Il en est de même des cellules issues de tumeurs malignes d'animaux ou de l'Homme.

### Technologies cellulaires

La culture des cellules humaines et animales n'aurait pas été possible sans la mise au point de milieux de culture et d'appareillages spécifiques. Wilton Earle, pionnier dans ce domaine (1930-1950) puis Harry Eagle et Renato Dulbecco (1950-1970), ont mis au point des milieux de culture qui portent leurs noms et sont utilisés dans tous les laboratoires de biologie du monde. Ces milieux contiennent des sels minéraux, des vitamines, des acides aminés essentiels, du glucose et des indicateurs colorés de pH. On enrichit le milieu avec du sérum de veau fœtal qui apporte des compléments nutritifs et des hormones indispensables à la croissance et à la différenciation des cellules. On prévient les contaminations de la culture par les microorganismes grâce à l'ajout d'antibiotiques et d'antifongiques.

Cependant le sérum de veau fœtal présente aussi des risques de contamination. C'est pourquoi de nombreux biologistes se sont intéressés à produire des milieux de composition parfaitement définis en recherchant systématiquement les facteurs de croissance et de différenciation indispensables à la croissance des cellules. L'un des pionniers de cette recherche, Gordon Sato, identifia dans les années 70 des polypeptides essentiels à la culture de plusieurs lignées de cellules différenciées. La découverte récente des voies de signalisation intracellulaire et des récepteurs cellulaires a facilité les recherches de milieux totalement synthétiques optimisés pour la culture des différents types cellulaires.



© HYUNGKEUN - adobe.stock.com

Préparation des boîtes pour la culture cellulaire



© HYUNGKEUN - adobe.stock.com

Intérieur d'un incubateur pour culture cellulaire

De plus, les cellules sont maintenues en culture dans des incubateurs dans lesquels la température, l'humidité et la teneur en dioxyde de carbone de l'atmosphère sont rigoureusement contrôlées. La multiplication des cellules nécessite des « repiquages » successifs pour empêcher leur sénescence et leur mort. Les cellules peuvent être conservées très longtemps dans l'azote liquide (-176 °C) en présence d'un cryoprotectant.

Les pionniers des cultures cellulaires avaient plusieurs objectifs dont celui d'étudier hors de l'organisme (*in vitro*) les propriétés des cellules animales dans des

conditions expérimentales contrôlées et modifiables. Cette approche « réductionniste » n'est pas sans inconvénient, l'extrapolation des résultats aux propriétés des cellules dans leur tissu d'origine « *in vivo* » et a fortiori l'origine des pathologies devant être interprétées avec précaution. En dépit des limites intrinsèques à cette approche expérimentale, de très nombreux travaux pertinents ont pu être réalisés avec succès. Par exemple, sans les cultures cellulaires, les travaux des virologistes n'auraient pu être conduits avec la même efficacité. Les virus sont des « parasites » intracellulaires dont la multiplication dépend du métabolisme cellulaire. La culture des souches virales grâce aux lignées cellulaires a ainsi permis l'étude de nombreux virus animaux et humains qui a conduit à la production de vaccins et molécules de synthèse antivirales. Le vaccin contre la poliomyélite fut par exemple développé en utilisant des cultures de cellules HeLa mentionnées précédemment.

Les recherches passées et présentes en biologie moléculaire et cellulaire doivent beaucoup à l'utilisation des cultures de cellules. C'est parce que les cultures cellulaires sont un matériel d'étude simplifié et reproductible qu'elles ont permis et permettent encore des avancées pour étudier les fonctions cellulaires essentielles à leur croissance, leur différenciation, leur sénescence et leur mort programmée (apoptose). Elles ont aussi largement contribué au développement des technologies récentes en génomique, microscopies photonique et électronique.

Au cours des dernières décennies des approches expérimentales innovantes fondées sur de nouvelles connaissances en génomique et en biologie du développement ont permis des avancées spectaculaires.

### Les cellules souches embryonnaires (ES), adultes induites (CSPI), adultes (organoïdes)

Les cellules souches sont présentes chez tous les êtres vivants multicellulaires. Elles sont indifférenciées mais capables, lors d'une division cellulaire, de se différencier en cellules spécialisées et de reconstituer le réservoir de cellules souches de l'organisme. Il existe plusieurs types de cellules souches : les cellules souches embryonnaires (ES), les cellules souches induites (CSPI) et les cellules souches adultes.

La masse cellulaire interne d'un embryon au stade pré-implantatoire (blastocyte) contient des cellules souches embryonnaires (ES) pluripotentes. De telles cellules ES de souris ont été mises en culture pour la première fois en 1981 par les équipes de Martin J. Evans, Matthew H. Kaufman<sup>1</sup> et de Gail R. Martin<sup>2</sup>. Puis, en 1998, des cultures de cellules ES humaines ont été obtenues par l'équipe de James A. Thomson<sup>3</sup>. Ces lignées cellulaires ont un génome normal pendant plusieurs générations en culture, contrairement aux lignées de cellules provenant de tissus normaux immortalisés par repiquages successifs ou celles obtenues à partir de tumeurs malignes.

Les cellules ES sont pluripotentes, elles peuvent dans des conditions de culture appropriées se différencier en tous les types cellulaires d'un organisme. Elles sont de ce fait un outil idéal pour la recherche sur les maladies humaines ou pour tester *in vitro* la toxicologie de nouvelles molécules destinées à devenir des médicaments.

En 2006, Shinya Yamanaka et son équipe ont réussi à reprogrammer des cellules adultes différenciées en cellules souches pluripotentes en réactivant l'expression du programme génétique associé à la pluripotence. Des fibroblastes de souris adultes ont été utilisés pour ces travaux qui sont à l'origine de cette révolution scientifique et technologique. Quatre facteurs de transcription présents chez les cellules souches embryonnaires - Oct3/4,



Matériel de vaccination

© phichak - adobe.stock.com

Sox 2, KLF4 et cMYC - introduits dans des cellules en culture sont nécessaires et suffisants pour les reprogrammer en cellules pluripotentes ayant les propriétés de cellules souches embryonnaires. Elles sont par conséquent un matériel de choix pour les chercheurs qui fondent beaucoup d'espoir dans les protocoles de thérapies cellulaires (médecine régénérative).

En 2007, grâce au même procédé cet exploit a pu être reproduit avec des cellules d'origine humaine, ouvrant la voie à des protocoles de recherche clinique de thérapie cellulaire chez l'homme<sup>4</sup>. En 2012, Shinya Yamanaka a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine pour ses travaux.

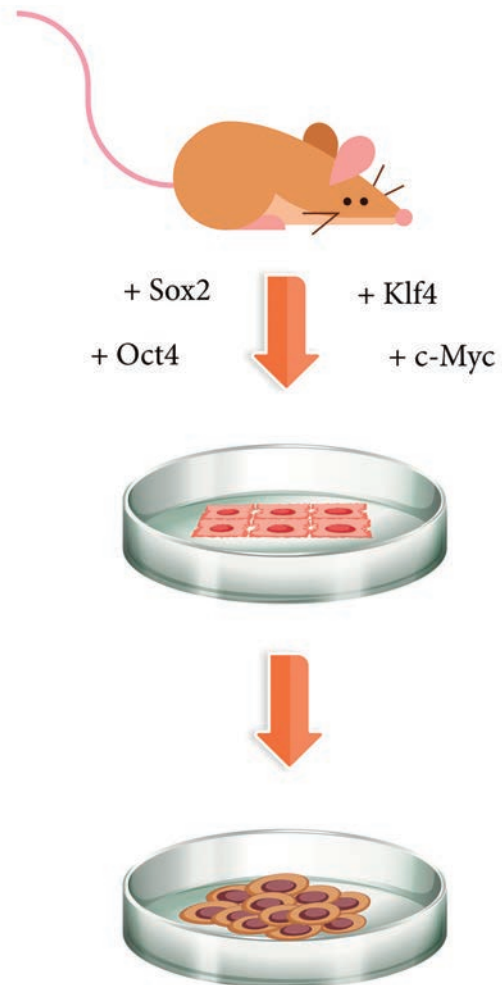
### Induction de cellules souches pluripotentes

Les cellules somatiques sont issues d'un organisme adulte

Les facteurs de reprogrammation sont introduits dans le milieu de culture des cellules somatiques.

Ces cellules sont cultivées dans les conditions des cellules ES.  
Après 2-3 semaines, les cellules iPS apparaissent.

Ces cellules souches pluripotentes induites peuvent se différencier en de nombreux types cellulaires à des fins de médecine régénérative.



© brgfx\_ / Freepik.com

Les capacités des cellules de vertébrés à s'auto-organiser *in vitro* en structures tridimensionnelles rappelant l'architecture des organes dont elles proviennent sont connues depuis plus d'un siècle. Depuis une dizaine d'années, plusieurs équipes de recherche ont réussi à mettre en culture 3D des cellules souches provenant de différents organes issus d'organismes adultes (cerveau, foie, intestin, rein, rétine...)<sup>5,6</sup>. Ces structures, appelées organoïdes, sont obtenues à partir de cellules souches adultes, dans des conditions de culture (facteurs de croissance, matrice extracellulaire) qu'il faut adapter pour chaque type d'organe étudié. En se multipliant, les cellules génèrent plusieurs types de cellules comme leur équivalent *in vivo* et recréent une organisation tridimensionnelle (3D) semblable à leur tissu d'origine. Le laboratoire d'Hans Clevers a obtenu en 2009 des organoïdes de l'intestin qu'il a appelé « minigut ». Ces structures 3D forment des cavités closes organisées en villosités dans lesquelles on retrouve les quatre principaux types de cellules différenciées de la muqueuse intestinale et à la base desquelles on trouve des cellules souches intestinales comme dans un intestin adulte<sup>7</sup>.

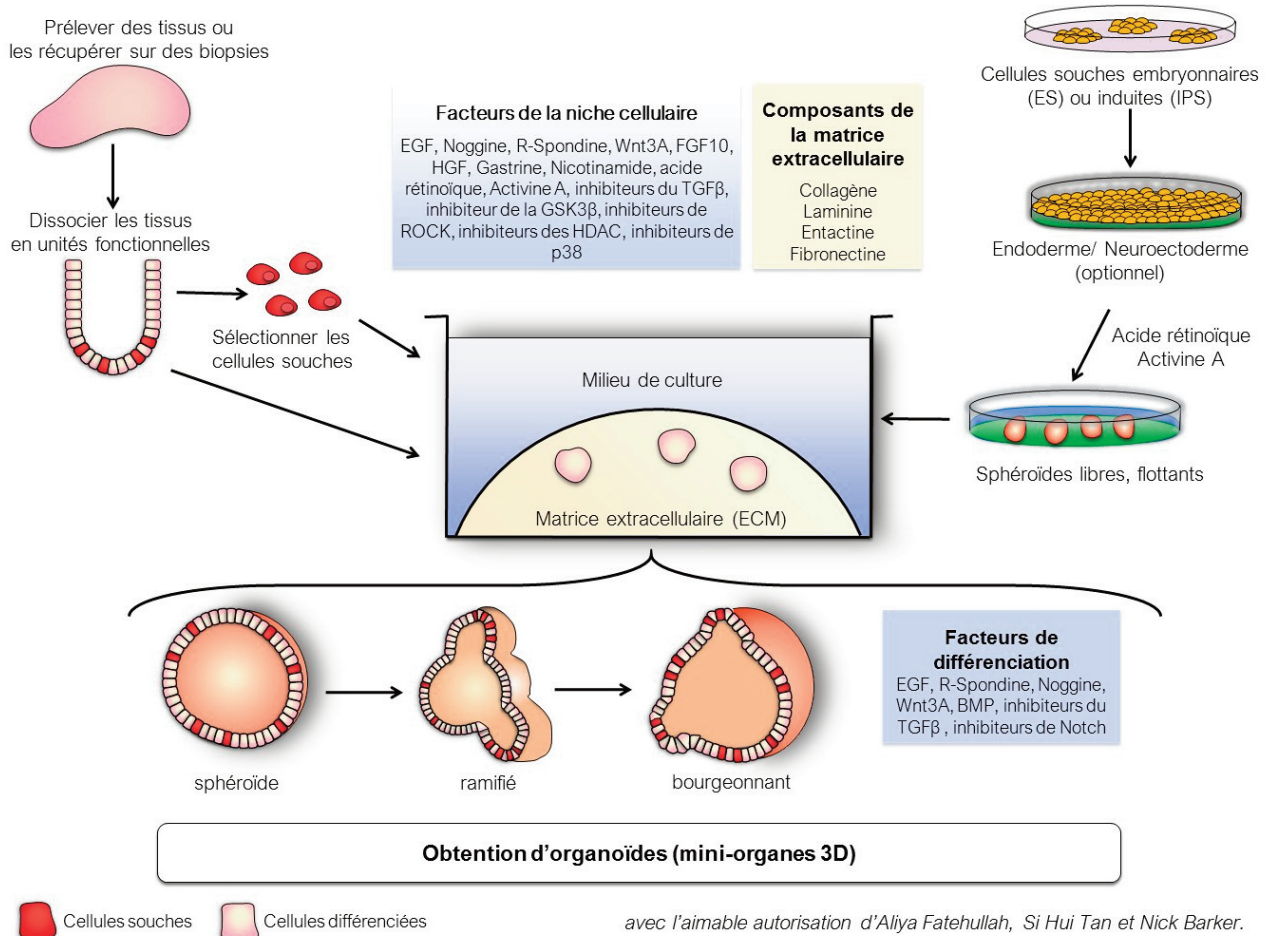


Notons qu'il est également possible d'obtenir des organoïdes à partir de cellules ES ou CSPI (paragraphe précédents) à condition d'avoir identifié les facteurs de croissance et les composants de la matrice extracellulaire indispensables à la formation d'une niche 3D et à la différenciation du type cellulaire souhaité. Mais ces conditions n'ont pas encore été identifiées pour tous les types cellulaires d'un organisme comme l'Homme.

Les organoïdes contiennent plusieurs types de cellules épithéliales représentatifs de leur tissu d'origine mais les cellules d'origine mésenchymateuse, stromale, immunitaire et nerveuse sont absentes. Contrairement aux cultures traditionnelles, les organoïdes sont formés à partir de cellules souches, les cellules qui les composent sont génétiquement normales et leur génome est très stable. Les organoïdes peuvent être « repiqués » pendant de nombreuses générations et conservés indéfiniment par cryocongélation. Comme les cultures traditionnelles sur boîte de culture (2D), il est possible de les modifier génétiquement par les techniques les plus avancées de l'édition génomique (CRISPR – Cas9).

Ces cultures sont donc des modèles simplifiés par rapport au tissu d'origine *in vivo*. Les voies de signalisation cellulaire sont plus proches de celles des cellules dans leur tissu d'origine que celles observables avec les cultures conventionnelles (2D).

C'est pourquoi les organoïdes sont adéquats pour les criblages à grande échelle de molécules de synthèse ou d'anticorps ayant des propriétés agonistes ou antagonistes sur des cellules anormales (cellules tumorales ou déficientes génétiquement). Récemment, plusieurs équipes ont entrepris d'ajouter aux organoïdes des types cellulaires présents dans le micro-environnement tissulaire (fibroblastes, cellules immunitaires). Le but ultime est de pouvoir disposer de modèles bien définis pour étudier *in vitro* les physiopathologies cellulaires semblables aux observations faites *in vivo*<sup>6,7</sup>.



L'équipe d'Hans Clevers a démontré qu'il était possible de transplanter des « miniguts » dans l'intestin de souris porteuses de lésions inflammatoires de l'intestin grêle. Les organoïdes transplantés colonisent la muqueuse ulcérée et rétablissent les fonctions d'une muqueuse normale<sup>8,9</sup>. Ces travaux ouvrent la voie à la régénération de tissus épithéliaux avec des cellules multipliées *in vitro*, comme on peut le faire depuis longtemps avec les greffes de moelle osseuse ou de peau

La même équipe a apporté une contribution originale prometteuse pour soigner la mucoviscidose. C'est en criblant une banque de molécules de synthèse avec des cultures d'organoïdes d'intestin provenant de sujets normaux et malades que cette équipe a identifié plusieurs drogues capables de restaurer la fonction du produit du gène CFTR déficient chez les patients atteints de cette maladie. Administrées oralement à de jeunes patients souffrant de cette affection, ces drogues leur permettent de retrouver une vie normale<sup>10</sup>.

### Conclusions

Pendant un siècle, les biologistes ont cherché à simplifier l'étude des organismes complexes en cultivant les cellules qui les constituent. La recherche des conditions optimales pour maintenir *in vitro* les cellules hors de l'organisme d'origine fut le fruit de travaux acharnés qui ont nécessité le développement de technologies adaptées. Ces recherches furent au début essentiellement cognitives : comprendre les mécanismes moléculaires de la croissance et de la communication inter et intracellulaire. De nombreuses applications biomédicales stimulées par ces recherches ont pu voir le jour : vaccins, identification de l'activité thérapeutique ou de la toxicité des molécules de synthèse, production d'anticorps ou de molécules d'origine biologique...

Reproduire les propriétés du vivant dans des conditions simplifiées et reproductibles est un défi conceptuel et technologique. Ces recherches ont contribué de manière très féconde aux innombrables découvertes faites au XX<sup>e</sup> siècle en biologie moléculaire et cellulaire. Toutefois, l'extrapolation *in vivo* des recherches *in vitro* n'est légitime que lorsque l'on compare les résultats obtenus avec des cellules en culture à ceux obtenus sur l'animal de laboratoire ou sur l'Homme bien portant ou malade.

### Pour en savoir plus

1. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Evans MJ, Kaufman MH. *Nature*. 1981 292(5819):154-6.
2. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. Martin GR. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981 78(12):7634-8.
3. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. *Science*. 1998 282(5391):1145-7.
4. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. *Cell*. 2007 131(5):861-72.
5. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. Lancaster MA, Knoblich JA. *Science*. 2014 ;345(6194):1247-125
6. Organoids as an *in vitro* model of human development and disease. Fatehullah A, Tan SH, Barker N. *Nat Cell Biol*. 2016 18(3):246-54.
7. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, van Es JH, Abo A, Kujala P, Peters PJ, Clevers H. *Nature*. 2009 ;459(7244):262-5.
8. Functional engraftment of colon epithelium expanded *in vitro* from a single adult Lgr5<sup>+</sup> stem cell. Yui S, Nakamura T, Sato T, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Ichinose S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Clevers H, Watanabe M. *Nat Med*. 2012 18(4):618-23.
9. The power of one. Louvard D, Sigaux F, Robine S. *Sci Transl Med*. 2012 ;4(130):130-7.
10. Saini A, Cystic fibrosis patients benefit from miniguts *Cell Stem Cell* 2016 19 ,425-27

## *C. elegans* est-il un bon modèle pour la recherche thérapeutique ?



©Malaghan Institute of Medical Research

### Jonathan Ewbank

Directeur de recherche à l'Inserm

### Nathalie Pujol

Chargée de recherche au CNRS

L'équipe de Jonathan Ewbank et de Nathalie Pujol, au Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (Inserm, CNRS, AMU), se focalise sur les interactions entre un animal hôte et des micro-organismes pathogènes, utilisant *Caenorhabditis elegans* comme hôte modèle.

**Le choix d'un modèle pour la recherche reflète toujours un équilibre entre sa maniabilité et sa pertinence. Sydney Brenner, pourtant un des pionniers dans l'utilisation du ver nématode *Caenorhabditis elegans*, est même allé jusqu'à dire, dans son discours Nobel, qu'il n'y a plus besoin d'animaux modèles pour la recherche sur la biologie humaine<sup>1</sup>. Il est vrai que grâce aux progrès remarquables des techniques d'analyse<sup>2</sup>, aujourd'hui, de plus en plus, la recherche se fait directement chez l'Homme, s'appuyant sur l'énorme diversité génétique humaine. Mais on ne peut se permettre d'utiliser l'Homme comme modèle expérimental et il y aura toujours besoin de modèles pour la recherche thérapeutique. Peut-on qualifier *C. elegans* de bon modèle ?**

À première vue, la réponse doit être « non ». Les nématodes ont divergé des autres animaux très tôt au cours de l'évolution métazoaire, il y a plusieurs centaines de millions d'années. Ils ont une anatomie d'une simplicité extrême, sans cerveau, cœur, système circulatoire, poumons, reins ou foie..., ayant en tout moins de mille cellules (cf. les 100 000 milliards de cellules dans le corps humain). *C. elegans* n'a donc aucun des « grands systèmes », à l'exception d'un système nerveux, tellement réduit qu'on connaît individuellement chacun de ses 302 neurones. Malgré tout, si les organes complexes des vertébrés sont absents, leurs fonctions, elles, sont bien présentes... sous une forme plus simple. Tel est le cas du système immunitaire, se résumant ici en presque totalité à la défense directe du tissu infecté. En réalité, la majorité des mécanismes cellulaires fondamentaux sont conservés entre le nématode et l'homme. *C. elegans* reste donc un animal modèle puissant, qui peut contribuer à la recherche thérapeutique que nous regrouperons en trois contextes différents.

<sup>1</sup> "We do not need model systems any longer for the study of human biology".

<sup>2</sup> Par exemple, la vitesse de séquençage de l'ADN est augmentée par 750 millions de fois en 40 ans !

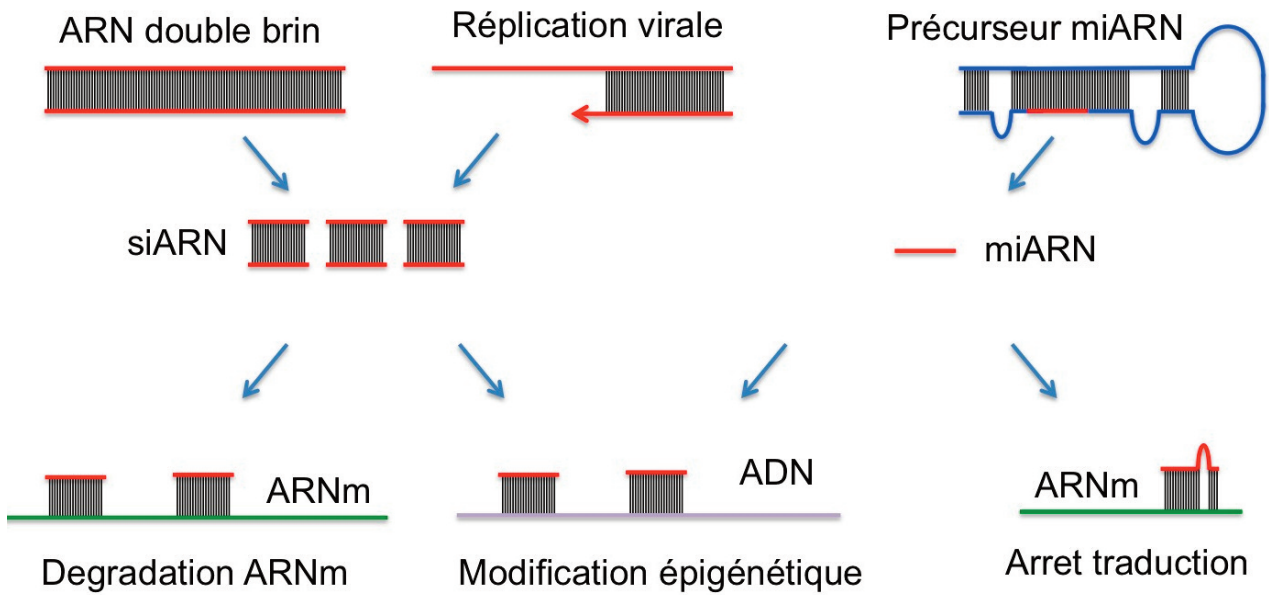


Six lauréats récents du prix Nobel ayant travaillé avec *C. elegans* : feu Sydney Brenner, feu Sir John Sulston et H. Robert Horvitz (pour leur découverte des bases génétiques de la mort cellulaire programmée) ; Martin Chalfie (première utilisation d'une protéine fluorescente *in vivo*) ; Andrew Fire et Craig Mello (RNAi).

Le premier, et de loin le plus important, pourrait être appelé « les fruits de la curiosité ». Plusieurs découvertes majeures conduisant par la suite à des thérapies humaines innovantes ont été faites par des chercheurs étudiant la biologie de *C. elegans* dans le cadre d'une recherche fondamentale. On peut citer la mise en évidence en 1998, par les équipes de Fire et de Mello, d'un phénomène appelé RNAi, pour interférence par ARN. Les chercheurs ont montré qu'un court ARN double-brin (ou siARN) peut spécifiquement abolir l'expression du gène correspondant. Vingt ans plus tard, la première thérapie fondée sur le RNAi a été approuvée par la *US Food and Drug Administration*<sup>3</sup>, pour le traitement de l'amylose transthyrétiennne héréditaire. Cette neuropathie rare est due à des mutations dans le gène qui code la protéine transthyréttine. La protéine anormale forme des dépôts dans le système nerveux. En perfusant dans le foie des patients des nanoparticules lipidiques remplies de siARN, la production de la protéine aberrante est bloquée. Une stabilisation et une réversibilité de la maladie ont été constatées chez plus de la moitié des patients à 18 mois de traitement. Comme il existe des centaines de maladies provoquées par des protéines mutées, les RNAi pourraient être utilisés pour combattre de multiples pathologies actuellement sans traitement.

Un deuxième exemple du même genre concerne les microARNs (miARN), une autre classe de petits ARN non codants, qui jouent un rôle majeur dans divers processus cellulaires en régulant négativement l'expression génétique. Mis en évidence d'abord chez *C. elegans*, au cours de la dernière décennie, ils ont été étroitement liés aux maladies inflammatoires et sont maintenant à la base de thérapies innovantes, par exemple, contre le cancer.

<sup>3</sup> <https://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm615953.htm>



© J. Ewbank

La recherche avec *C. elegans* a conduit à la découverte de deux mécanismes influençant l'expression des gènes chez tous les animaux, désormais à la base de très nombreuses approches thérapeutiques contre le cancer et les maladies génétiques chez l'Homme. Deux types d'ARN non-codant peuvent contrôler la transcription des gènes, et par complémentarité parfaite (siARN) ou imparfaite (miARN) empêchent la traduction des ARN messager (ARNm).

Avec plus que 10 000 brevets et des milliards de dollars investis, les siARNs et miARNs sont considérés par l'industrie biopharmaceutique comme indispensables dans les développements des thérapies humaines futures.

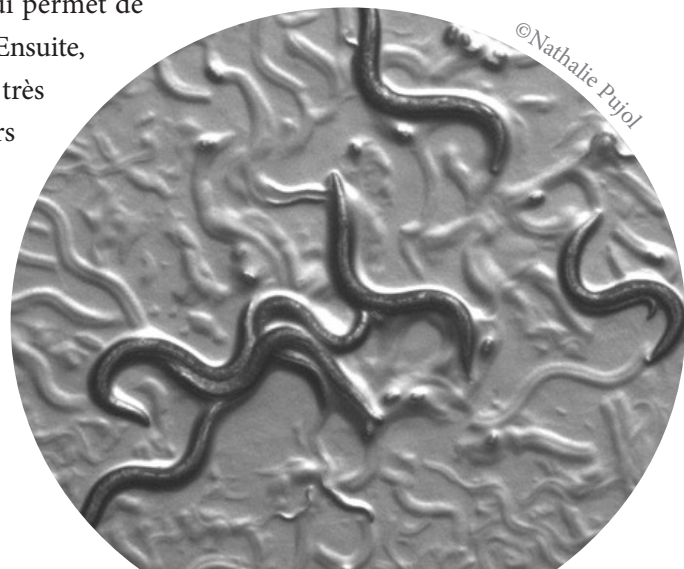
20

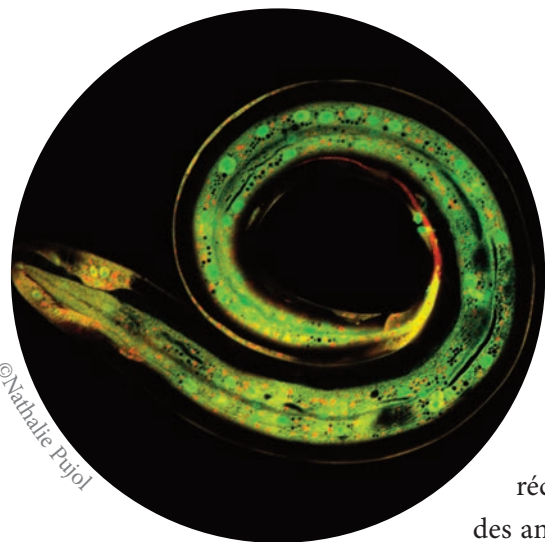
*C. elegans* peut aussi directement contribuer à l'étude des maladies humaines spécifiques. Dans le cas où la pathologie implique un gène avec une fonction conservée, l'étude du gène chez le nématode peut permettre la compréhension de la maladie humaine. Dans le système nerveux, par exemple, que ce soit au cours du développement, pour la croissance du processus axonal et son guidage vers sa cible, ou pour sa fonction propre de transmission du signal par relargage de neurotransmetteurs, la plupart des gènes sont conservés. Plusieurs mécanismes clés, comme ceux impliquant les « netrines » ou la « syntaxine » ont même été découverts chez *C. elegans*.

D'autre part, les chercheurs ont la possibilité d'introduire chez *C. elegans* un gène humain mutant, et d'étudier les conséquences sur la physiologie de l'organisme. Il existe notamment des tels modèles pour les maladies d'Alzheimer et de Huntington. Ils ont contribué d'une manière significative à notre compréhension de ces fléaux.

Dans ces cas, l'intérêt de l'utilisation de *C. elegans* repose sur ses atouts pratiques. D'abord, selon la législation européenne actuelle, et comme d'autres invertébrés, le recours à *C. elegans* est exempt de la réglementation d'expérimentation sur les animaux, ce qui permet de s'affranchir du long processus d'obtention des accords éthiques. Ensuite, *C. elegans* est sans conteste d'une grande maniabilité, qui le rend très facile à utiliser et à un très faible coût, par rapport aux rongeurs qui nécessitent des animaleries dédiées. Ces petits vers peuvent

Au laboratoire, *C. elegans* est cultivé dans des boîtes de Pétri contenant un milieu gélosé ensemencé avec la bactérie *E. coli*, qui sert de nourriture. Ici, sept vers hermaphrodites adultes et quelques œufs. Le mouvement serpentif des vers laisse des traces comme des vagues dans le tapis bactérien.





©Nathalie Pujol

Un nématode adulte infecté par un champignon à travers sa cuticule externe déclenche dans son épiderme, visualisé par la protéine fluorescente RFP (rouge), l'expression de peptides antimicrobiens, visualisée par la protéine fluorescente GFP (vert).

être cultivés par milliers dans une boîte de Pétri. Comme *C. elegans* est transparent, on peut observer directement ce qui se passe dans chaque cellule. Souvent, les chercheurs profitent des protéines fluorescentes (utilisées en premier lieu chez *C. elegans* par Martin Chalfie, aussi récompensé par un prix Nobel), pour l'étude subcellulaire de protéines dans des animaux vivants. De tels vers peuvent être générés très rapidement par la transgénèse car *C. elegans* a un cycle de vie d'œuf en adulte de seulement trois jours.

De plus, *C. elegans* est hermaphrodite et autofécondant, ce qui simplifie énormément la maintenance des souches et la faisabilité des cribles génétiques, soit sur boîte de Pétri, soit en culture liquide, même dans des plaques multi-puits. Il est devenu courant, dans certains laboratoires, de cultiver des centaines, voire des milliers de lignées de ver en parallèle.

Ces caractéristiques rendent aussi *C. elegans* utilisable comme modèle pour la recherche thérapeutique dans un troisième contexte, à travers des criblages *in vivo* pour de nouveaux médicaments, comme des antibiotiques. Dans le premier crible de ce type en 2006, on a évalué la capacité de quelques milliers de composés synthétiques et d'extraits naturels à guérir *C. elegans* infecté par *Enterococcus faecalis*. Parmi les 16 composés et 9 extraits favorisant la survie du nématode, plusieurs produits n'avaient pratiquement aucun effet sur la croissance bactérienne *in vitro*. Ils n'auraient jamais été identifiés dans des tests conventionnels. Depuis la publication de ces travaux pionniers, les tests n'ont cessé d'être améliorés, miniaturisés et entièrement automatisés. Aujourd'hui, il existe des plateformes robotiques capables d'effectuer en quelques jours des cribles à partir de chimiothèques de plusieurs centaines de milliers de composés.

*C. elegans* semble donc un excellent modèle pour la recherche thérapeutique. Comme d'autres organismes modèles non mammifères, il peut apporter des réponses rapides, sur le fonctionnement d'un gène humain conservé ou pour définir de nouveaux points d'entrée thérapeutiques. Il est néanmoins irréaliste d'imaginer que la recherche faite avec *C. elegans* donne suffisamment de confiance pour prédire l'action et la sécurité des médicaments chez les humains. Dans ce cas, sa contribution sera très en amont de la clinique. Comme illustré par la découverte des siARNs et miARNs, la recherche sur *C. elegans* a contribué et contribuera certainement dans le futur à l'émergence des techniques médicales pionnières. Et une des meilleures façons d'encourager la recherche thérapeutique est de soutenir la recherche fondamentale de haute qualité.

#### Pour en savoir plus

1. La biogenèse des ARN courts non codants chez les animaux, L Fressigné et MJ.Simard, *Med Sci (Paris)* 2018; 34 : 137-144
2. Les microARN dans le cancer du foie — À l'orée de nouvelles thérapies ciblées ?, A Gougelet et S Colnot, *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 861-867
3. *Caenorhabditis elegans* - Une collection d'articles sur le nématode, éditée par Michel Labouesse, *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19
4. Therapeutic miRNA and siRNA: Moving from Bench to Clinic as Next Generation Medicine, C Chakraborty, AR Sharma, G Sharma, CGP Doss et SS Lee, *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017 8:132-143.
5. *let-7* microRNA as a potential therapeutic target with implications for immunotherapy, E Gilles et FJ Slack, *Expert Opin Ther Targets* 2018 17:1-11.
6. An update on the use of *C. elegans* for preclinical drug discovery: screening and identifying anti-infective drugs, W Kim, GL Hendricks, K Lee et E Mylonakis, *Expert Opin Drug Discov*. 2017 12:625-633.

## Le danio : le poisson qui a séduit les chercheurs



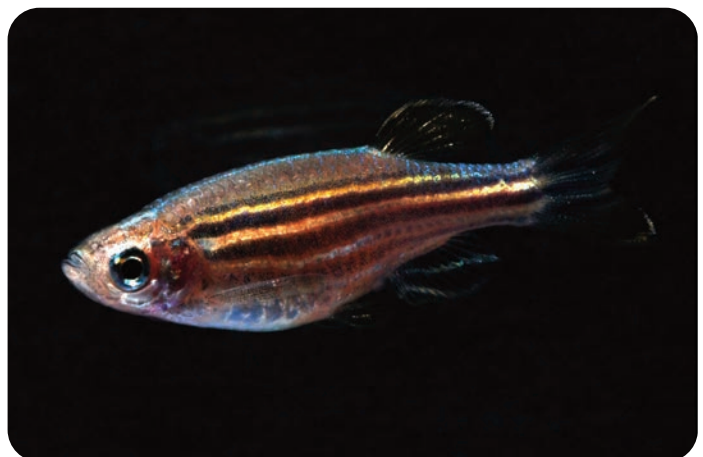
©Mireille Leterrier.

### Philippe Herbomel

Directeur de recherche au CNRS, chef de l'unité Macrophages et développement de l'immunité à l'Institut Pasteur. L'équipe de Philippe Herbomel étudie le système hématopoïétique et les leucocytes responsables de l'immunité innée au cours du développement.

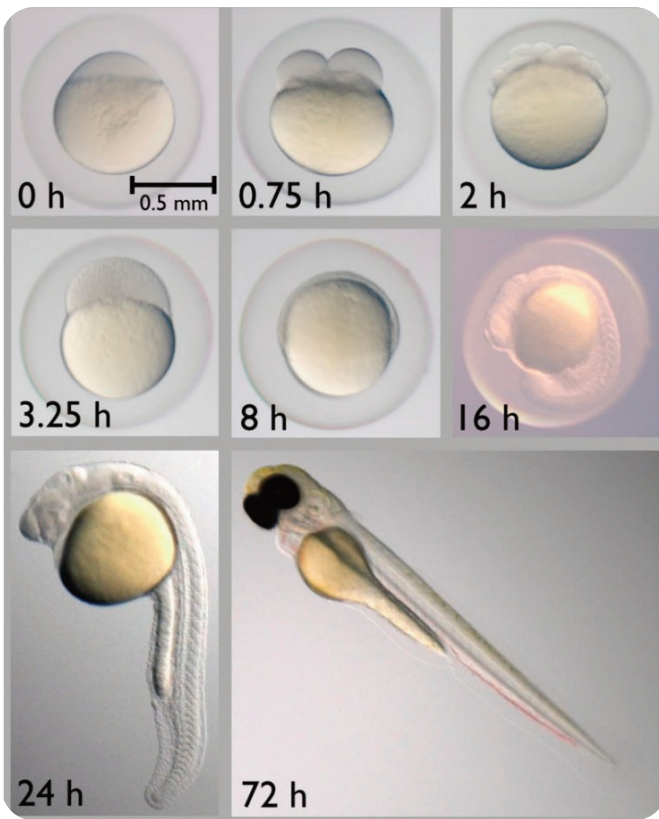
**Le danio zébré (*Danio rerio*) est un petit poisson d'eau douce originaire d'Asie du Sud-Est, bien connu des aquariophiles, qui apprécie sa robe zébrée de bandes horizontales bleues et argentées, sa robustesse et son élevage aisé. Mais dans les dernières décennies, il s'est également révélé en recherche un modèle expérimental de choix, notamment dans le domaine de la biologie du développement.**

L'appellation « poisson-zèbre » est un néologisme récent, traduction littérale du mot anglais *zebrafish*. Dans les années 1970, aux États-Unis, Georges Streisinger, un des généticiens qui avaient contribué à élucider les mécanismes fondamentaux de la régulation des gènes grâce à la bactérie *Escherichia coli* et ses bactériophages, rechercha un modèle plus complexe, plus proche de l'homme, initialement pour étudier le développement du système nerveux. Il opta pour un vertébré, le danio zébré. Son choix était alors motivé par la facilité d'élevage et d'obtention de grands nombres d'œufs fécondés, et donc d'embryons se développant de façon synchrone, se prêtant bien aux méthodes d'analyse génétique. Chez le danio, c'est en effet la lumière du matin qui déclenche la danse d'accouplement, suivie de la ponte : 50 à 200 œufs par femelle, aussitôt fécondés par les spermatozoïdes du mâle largués dans l'eau au même instant. L'embryon a un développement très rapide – le cœur bat et la circulation sanguine démarre 24 h après la fécondation. Autre atout majeur, il demeure transparent jusqu'à un stade assez avancé, de sorte qu'avec une microscopie appropriée, on peut le visualiser en direct, de façon non invasive, dans toute sa profondeur, à l'échelle des cellules individuelles qui le constituent. Observer un embryon de mammifère de la sorte serait bien entendu impossible, mais chez



© P. Herbomel

Danio femelle.



le danio, il est ainsi possible de suivre en détail les interactions entre les dizaines puis centaines de milliers de cellules donnant progressivement naissance aux différents organes du poisson, qui, en tant que vertébré, possède les mêmes qu'un être humain (cerveau, organes sensoriels, cœur et circulation sanguine, système immunitaire inné et adaptatif, muscles, foie, pancréas, rate, intestin, etc.).

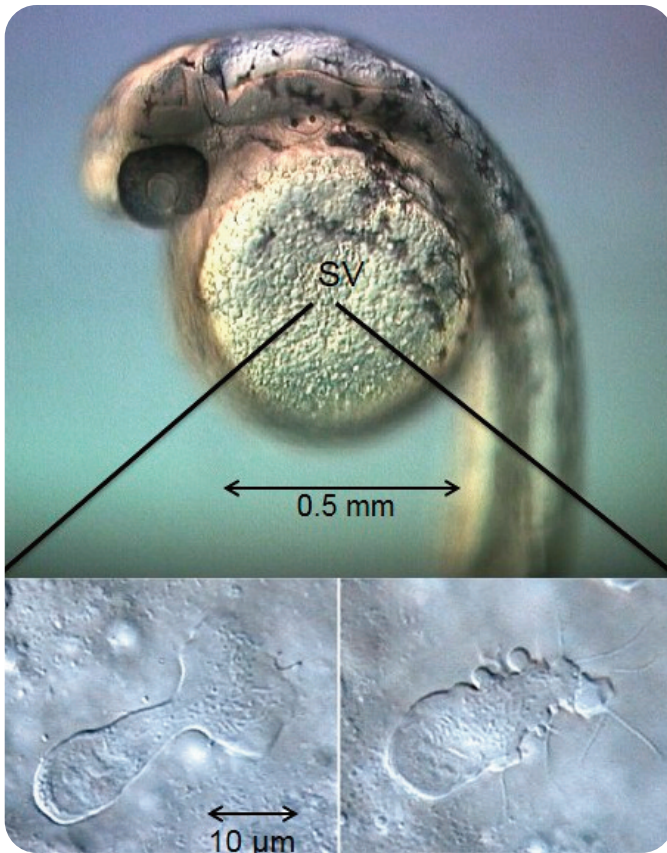
George Streisinger mena pendant une dizaine d'années à l'université d'Oregon à Eugene des travaux pionniers de « défrichage » du modèle danio zébré, jusqu'à son décès prématuré en 1984. D'autres chercheurs de la même université, réunis autour de Chuck Kimmel et Monte Westerfield, donnèrent alors un nouvel élan décisif à ce modèle. Ils le firent connaître aux scientifiques du monde entier, notamment en leur distribuant généreusement le fameux *Zebrafish Book* (par voie postale – Internet

n'existait pas encore), un gros volume rempli des recettes essentielles - procédures d'élevage, techniques d'analyse moléculaires adaptées, les plus avancées de l'époque, ainsi qu'en accueillant sur place des chercheurs pour les former.

En Europe, à la suite des équipes de l'université d'Oregon, ce furent d'abord surtout des chercheurs en génétique du développement de la mouche drosophile qui décidèrent de passer au modèle vertébré *zebrafish*. Parmi eux, Christiane Nüsslein-Volhard, à Tübingen, qui s'était illustrée en réalisant avec Eric F. Wieschaus un crible à grande échelle pour identifier le réseau de gènes essentiels régissant le développement de l'embryon de drosophile. Vers 1990, elle décida d'entreprendre la même approche systématique pour découvrir les gènes du développement du danio. Cet investissement énorme permit de repérer des centaines de gènes importants pour le développement des différents organes. La complexité du génome du danio, comparé à celui de la drosophile, rendit en revanche l'élucidation moléculaire de la nature de ces gènes nettement plus longue : de structure similaire au génome humain, celui du *zebrafish* compte environ 30 000 gènes dilués dans 90% de séquences d'ADN non géniques. 70 % des gènes humains ont au moins un homologue chez le danio. Aujourd'hui, plus de mille laboratoires dans le monde utilisent le modèle *zebrafish* pour leurs recherches – environ 500 aux États-Unis, 300 en Europe et 300 en Asie, spécialement en Chine. L'esprit de générosité et de partage des informations et ressources qu'avaient insufflé les pionniers de l'université d'Oregon est toujours là. Ils le perpétuent eux-mêmes à travers le développement du site *zfin.org* (*Zebrafish Information Network*), un outil essentiel pour les chercheurs, qui centralise et croise toutes les banques de données concernant le modèle *zebrafish*.

Au départ, les outils d'investigation - optiques, génétiques, pharmacologiques - étaient surtout adaptés à l'embryon. C'est donc d'abord en biologie du développement que le danio a permis des avancées majeures, comme la compréhension des mécanismes de développement du cœur et des vaisseaux sanguins. Au laboratoire, nous avons ainsi pu mettre en évidence l'étonnant processus par lequel des cellules de la paroi de l'aorte de l'embryon se transforment en cellules souches hématopoïétiques, qui migrent ensuite dans des niches spécifiques





En haut : embryon de danio à 30 heures de développement, vu par microscopie Nomarski. A plus fort grossissement, celle-ci permet de visualiser directement dans l'embryon vivant transparent le comportement des cellules et même leurs organites intracellulaires. Les deux images du bas montrent ainsi un même jeune macrophage à 3 minutes d'intervalle, témoignant de l'étonnante rapidité de changement de forme caractéristique de ces cellules. On peut aussi reconnaître à l'intérieur de la cellule, à gauche le noyau, et à droite, dans le cytoplasme, les mitochondries (en forme de bâtonnets) et les lysosomes (granules sphériques).

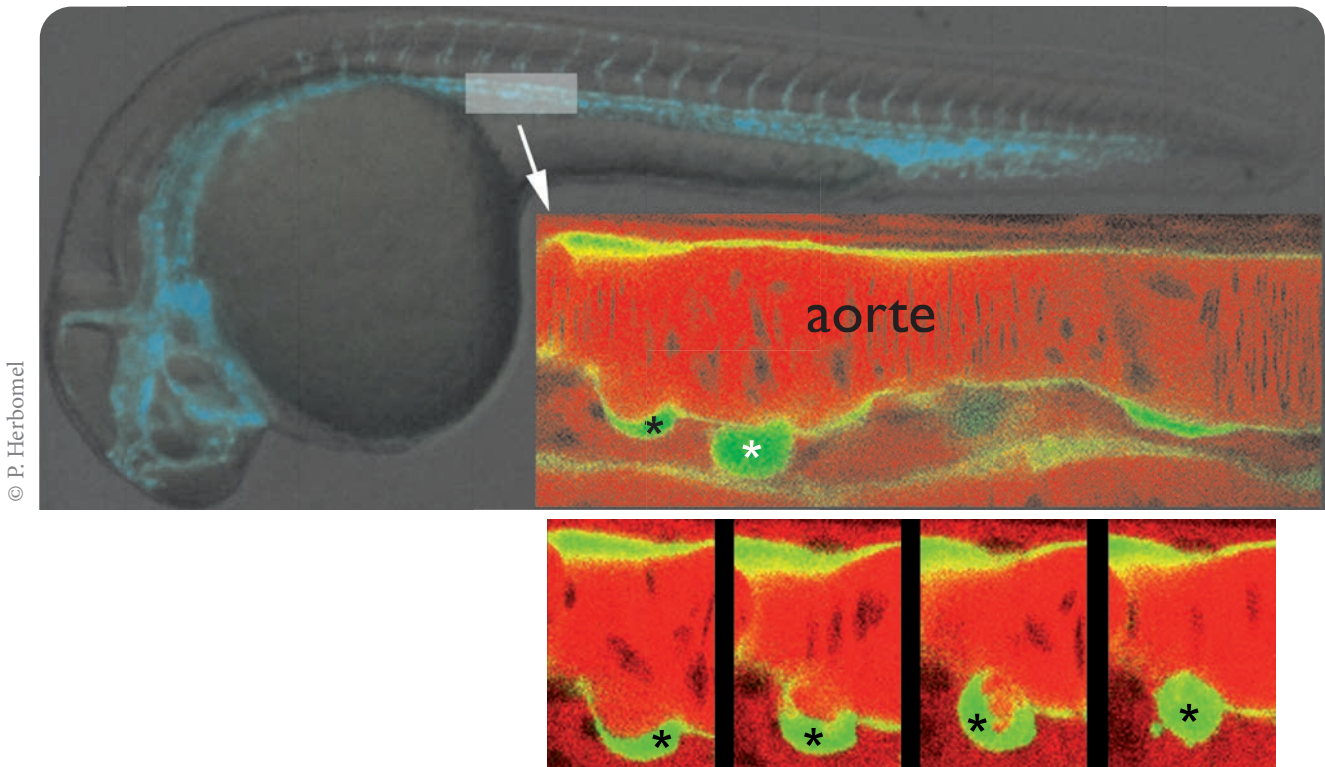
pour produire les globules rouges et les leucocytes (globules blancs) tout au long de la vie. L'embryon s'est avéré aussi très utile pour étudier *in vivo* en temps réel et à l'échelle cellulaire la réponse immunitaire innée aux infections par des bactéries ou des virus. Un exemple de grand intérêt biomédical est l'infection par la mycobactérie *Mycobacterium marinum*, responsable de la tuberculose des poissons, dont la physiopathologie

est très proche de celle de la maladie humaine. L'infection expérimentale d'embryons de danio a notamment montré que la formation des granulomes tuberculeux, amas de leucocytes qui contiennent la bactérie, ne dépendait que des macrophages, les leucocytes qui phagocytent la bactérie, sans parvenir dans ce cas à l'éliminer, et que ces granulomes favorisaient le développement de mycobactéries antibiorésistantes. Ces découvertes ont notamment amené à proposer pour les humains un médicament d'appoint qui, combiné aux antibiotiques, devrait empêcher ce mécanisme de résistance.

Autre aspect fort intéressant du danio : la capacité de régénération de ses organes. Diverses équipes tentent de comprendre pourquoi celle-ci est bien supérieure à celle des mammifères, afin de trouver des pistes pour la régénération d'organes lésés - cerveau, rétine, cellules sensorielles de l'oreille, muscle cardiaque... - chez l'humain. Depuis quelques années, ces études sont facilitées par l'obtention de lignées de danios transparents même à l'âge adulte.

Une autre voie de recherche très fructueuse a consisté à caractériser des danios porteurs de mutations responsables d'une pathologie très proche d'une pathologie humaine - malformations cardiaques et dystrophies musculaires congénitales, maladies neurodégénératives, développement de cancers spécifiques (mélanome, lymphome). Le modèle danio permet d'étudier le développement de la maladie avec une précision spatio-temporelle inégalée et d'explorer de possibles traitements. Ceci nous amène à un autre atout majeur du danio : l'embryon ou l'alevin se développant dans une simple goutte d'eau, il se prête parfaitement au test en parallèle de milliers de substances potentiellement bioactives, sur simples plaques à puits. Il y a là deux grands types d'applications biomédicales. La première consiste à recourir à des embryons porteurs d'une mutation responsable d'une maladie similaire à une pathologie humaine pour rechercher des substances actives contre l'atteinte en question. La seconde consiste à utiliser des embryons normaux pour tester la toxicité éventuelle des milliers de

molécules produites par l'industrie. Jusqu'ici beaucoup de ces tests étaient réalisés sur des cellules en culture, fort éloignées de l'organisme entier et de la complexité de sa physiologie. L'embryon de danio - en particulier des embryons dont on a rendu le système circulatoire (ou d'autres organes) fluorescent - permet d'évaluer directement l'impact d'une substance sur le développement et la physiologie d'un organisme vertébré. Des dizaines de milliers de molécules peuvent être ainsi testées de façon beaucoup plus pertinente pour la santé humaine, et ce pour un coût faible.



© P. Herbomel

Processus de transformation de la cellule endothéliale\* de l'aorte en CSH.

Sur fond noir, embryon de danio dont le système vasculaire a été rendu fluorescent (par expression de la GFP - *Green Fluorescent Protein*). Sur fond rouge : transformation de cellules vasculaires de l'aorte en cellules souches hématopoïétiques (CSH) ; celle indiquée par une astérisque blanche est déjà sortie de la paroi aortique et devenue CSH ; celle indiquée par une astérisque noire est au début du processus ; la suite de sa transformation en CSH est montrée en dessous, en quatre moments.

#### Pour en savoir plus

1. Levrud J.P. Le poisson-zèbre (*Danio rerio*). *Encyclopedia Universalis* en ligne. (2017) <http://www.universalis-edu.com/encyclopedie/poisson-zebre-danio-rerio/>
2. Kissa K., Murayama E., Herbomel P. Le danio zébré révèle l'odyssée des précurseurs hématopoïétiques au cours du développement des embryons de vertébrés. *Médecine/Sciences* vol. 23, pp. 698-700, 2007
3. Boisset J.C, Robin C. Origine endothéliale des cellules souches hématopoïétiques: la preuve en image. *Médecine/Sciences*, vol. 27, pp. 875-81, 2011
4. Bernut A., Lutfalla G., Kremer L. Regard à travers le danio pour mieux comprendre les interactions hôte/pathogène. *Médecine/Sciences*, vol. 31, pp. 638-46, 2015
5. Ryckebüsch L. Le poisson zèbre: un modèle d'étude des dystrophies musculaires congénitales. *Médecine/Sciences*, vol. 31, pp. 912-19, 2015
6. Völkel P., Dupret B., Le Bourhis X., Angrand P.O. Le modèle poisson zèbre dans la lutte contre le cancer. *Médecine/Sciences*, vol. 34, pp. 345-53, 2015

## Comment les modèles souris sont devenus essentiels pour répondre aux besoins de la recherche fondamentale et thérapeutique ?



©DR

### Yann Hérault

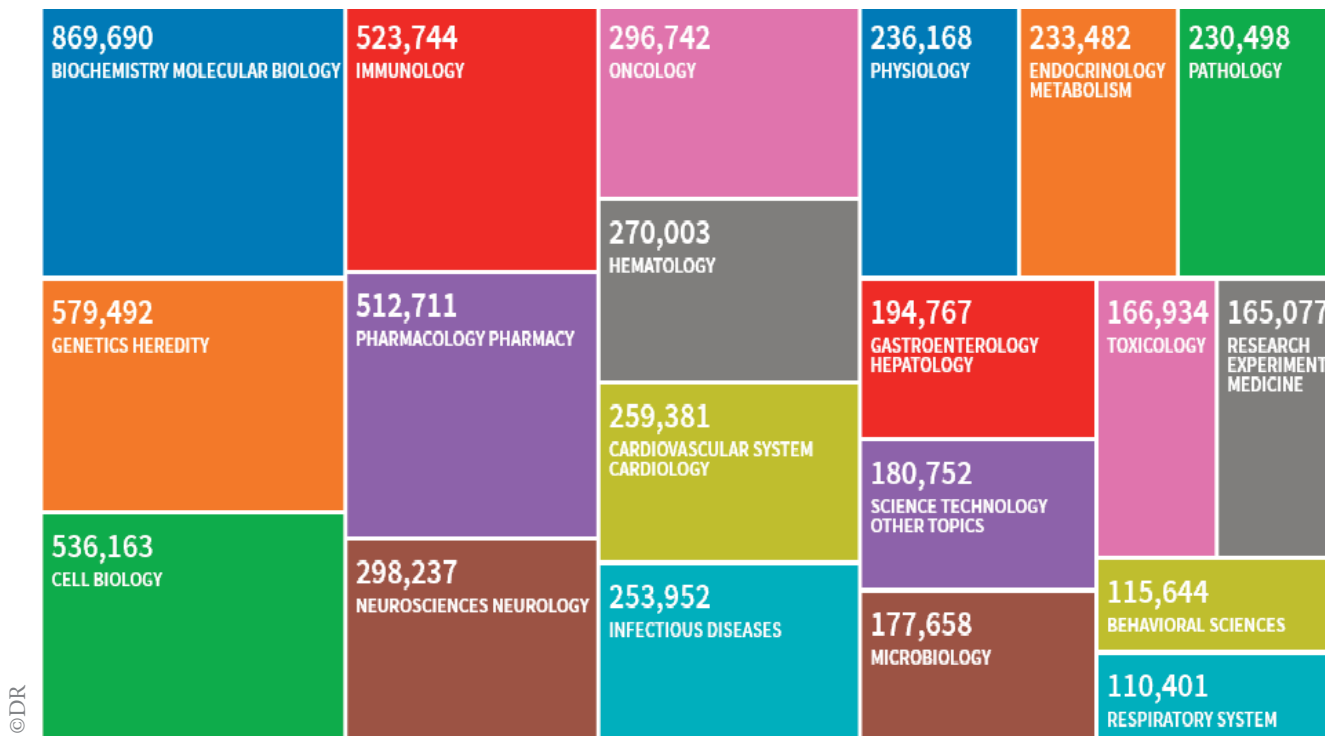
Directeur de recherche au CNRS et directeur de l'Institut clinique de la Souris (Strasbourg), Yann Hérault travaille pour comprendre les déficiences intellectuelles et les troubles du spectre autistique, causés par des anomalies génétiques. Il est également impliqué dans le consortium international pour le phénotypage de souris avec l'ambition d'établir une encyclopédie fonctionnelle des gènes chez un organisme modèle des mammifères.

**Les avancées médicales ont été d'une envergure sans précédent au cours du siècle dernier et continuent encore avec une dynamique parfois difficile à suivre. Dans notre société, nous avons pu observer la quasi-disparition de certaines maladies d'origines infectieuses très incapacitantes comme la polio avec la vaccination, ou d'origine nutritionnelle avec l'apport de vitamines. De nouvelles avancées encore plus remarquables ont été faites ces dernières décennies grâce à une meilleure compréhension des mécanismes fondamentaux de la biologie. Toutes ces découvertes ont bénéficié d'études sur des organismes modèles comme la souris.**

Le prix Nobel de physiologie ou médecine a récompensé en 2018 les travaux de Tasuku Honjo et James P. Allison pour leur découverte de l'immunothérapie, qui révolutionne le traitement de nombreux cancers depuis 2010. Le modèle souris a été essentiel pour découvrir les deux mécanismes moléculaires entre 1992 et 1994 qui freinent la réaction immunitaire des cellules lymphocytes T pour ne pas menacer les cellules saines. Néanmoins, une action contrôlée sur ces mécanismes permet alors aux cellules T de reconnaître les cellules cancéreuses et ainsi entraîner de spectaculaires rémissions. Ce traitement permet d'augmenter la durée de vie dans les cas des cancers de la peau (mélanome), du poumon, de la vessie ou des lymphomes. Cet exemple montre bien comment la recherche fondamentale enrichit la recherche thérapeutique et illustre comment les modèles souris sont devenus incontournables pour répondre à des questions définies dans de nombreux domaines de la recherche fondamentale et thérapeutique. Cette recherche chez la souris modèle est conduite lorsque les approches moléculaire et cellulaire, voir tissulaire, *in vitro*, ont été épuisées et que les hypothèses doivent être testées chez un mammifère avec des fonctions physiologiques et cognitives intégrées.



© Vera Kuttelvaserova - adobe.stock.com



Les 20 domaines de recherche les plus importants définis à partir de 1 216 218 publications associant les “maladies” et les “souris” vu au travers des références scientifiques accessibles sur le site web de la science sur plus d’un siècle de recherche. Les données ont été analysées à partir d’une recherche avec les termes « Disease » et « mouse » dans la source Web of Science Group / Clarivate Analytics, le 19/05/2019 à partir des publications enregistrées entre les années 1900 et 2018.

### Un modèle qui s’impose

Plusieurs facteurs ont contribué à faire de la souris un organisme modèle d’intérêt pour la recherche. Tout d’abord, c’est un petit mammifère qui vit à proximité de l’Homme depuis des millénaires. Il est même semblé-il devenu plusieurs fois un animal de compagnie à certaines époques et dans certaines cultures. On retrouve sa trace tout au long de la migration des hommes et surtout à partir du moment où des réserves de grains ont été constituées à proximité des habitations humaines avec l’avènement de l’agriculture. Ce petit mammifère est très prolifique avec un temps de génération de trois mois et des portées avec de nombreux petits. Il fut longtemps l’objet de curiosité pour la transmission de caractères comme la couleur du pelage avant même que Lucien Cuenot ne démontrât que les lois de la transmission génétique, décrites chez le petit pois par Gregor Mendel, étaient identiques chez les mammifères. Puis, avec des visionnaires comme Abbie E.C. Lathrop, William E. Castle et Clarence C. Little, la souris est devenue un modèle pour la recherche au début du XX<sup>e</sup> siècle. Ce fut ensuite un avènement rapide avec l’obtention de lignées de souris consanguines, dans lesquelles tous les individus portent la même version d’un gène, un allèle unique à l’état homozygote pour chacun des gènes. Cet état remarquable permet de conduire des études comparatives avec deux groupes d’individus identiques au niveau génétique et ne variant que par un paramètre qui est contrôlé. Rapidement, il est apparu possible d’isoler des individus porteurs de mutations naturelles transmettant des caractères morphologiques ou physiologiques uniques comme des couleurs de pelages ou la formation de certains cancers. Ces études ont donné naissance à l’approche « phénotypique ». Fondé sur l’observation ou la mesure par une technique définie, comme un test sanguin, le phénotype résulte de l’expression des gènes présents chez un individu, le génotype, dans un environnement donné. Cette approche a été renforcée par l’étude des effets mutagènes des agents physico-chimiques, ouvrant de nouveaux horizons pour découvrir des gènes impliqués dans une multitude de caractères physiologiques et comportementaux.

### Pertinence et validité

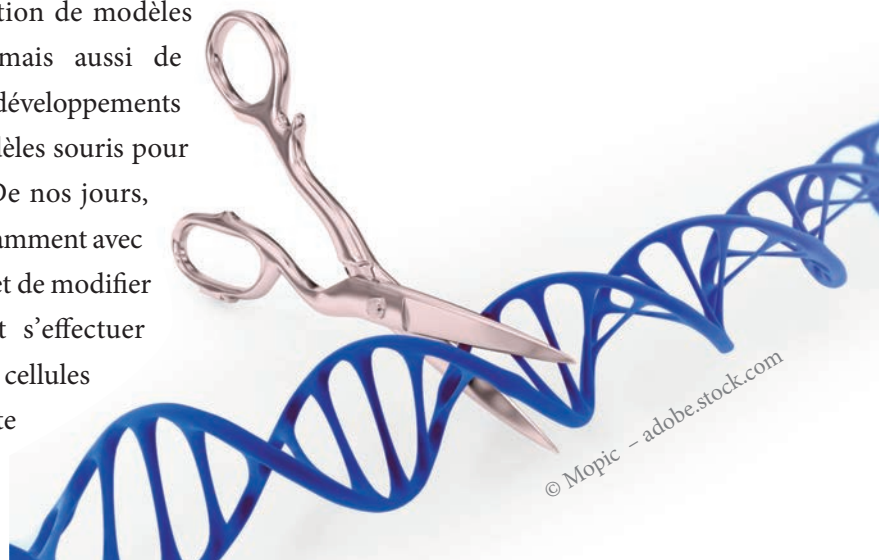
Les modèles souris sont construits autour de trois niveaux de validité : 1) la validité de construction, définie par le degré dans lequel le modèle prend en charge une théorie mécaniste entre la maladie humaine et celle du modèle ; 2) la validité apparente définie par la similarité avec les symptômes spécifiques du phénomène, observés chez l'homme et ceux observés dans le modèle ; 3) la validité prédictive définie par la similarité dans la réponse à un traitement pharmacologique.

Chez la souris, nous disposons d'outils remarquables pour répondre à la validité de construction. Par exemple, les conditions environnementales sont contrôlées et on peut modifier la nourriture des souris, la rendre plus riche en graisse et en sucre, comme nos régimes actuels, et ainsi observer l'apparition d'obésité puis de diabète. D'autres types de modifications environnementales peuvent être aussi être réalisés en exposant les animaux à des virus ou des bactéries pour étudier les mécanismes de l'infection et trouver des nouvelles voies d'intervention. Toutes ces modifications ne peuvent être appliquées que si et seulement si l'environnement dans lequel les souris sont élevées est maîtrisé. Il existe donc des règles et des normes vétérinaires définies pour les conditions d'élevage, afin de maintenir un état sanitaire dépourvu d'agents pathogènes, et de répondre aux besoins des animaux et à leur bien-être.



© DR

Nous disposons également chez la souris de méthodes uniques de modification génétique qui permettent de créer les mêmes altérations génétiques que l'on observe dans des maladies humaines. Ces méthodes ont ouvert l'ère de l'approche « génotypique », par le choix du gène plutôt que du phénotype. Ainsi la mutation du gène responsable d'une maladie génétique peut être créée dans le génome de la souris. Cette approche a été initiée dans les années 80 avec la technique de transgénèse, permettant d'ajouter un gène extérieur dans une souris. Néanmoins c'est la découverte du principe de recombinaison homologue dans les cellules embryonnaires souches dans les années 90 (reconnue par le Nobel de physiologie ou médecine en 2007 pour Mario R. Capecchi, Sir Martin J. Evans et Oliver Smithies) qui a réellement renforcé cette approche. Ce principe permet de modifier précisément un gène dans le génome de cellules souches de souris en culture *in vitro* puis de reconstituer des animaux porteurs de la modification génétique. Ce fut une réelle révolution, permettant non seulement la création de modèles souris de maladies génétiques humaines mais aussi de comprendre la fonction des gènes. Bien d'autres développements ont été apportés depuis pour améliorer les modèles souris pour la recherche fondamentale et thérapeutique. De nos jours, c'est l'édition du génome qui a pris le dessus, notamment avec le système CRISPR-Cas9. Cette technique permet de modifier très précisément l'ADN du génome et peut s'effectuer directement dans l'organisme sans recours à des cellules en culture. Elle s'avère extrêmement puissante



© Mopic - adobe.stock.com

pour inactiver un gène, changer une base de l'ADN pour avoir une mutation ponctuelle dans un gène donné, ou générer un remaniement chromosomique de grande envergure affectant de grande région du génome. Cet ensemble d'outils a renforcé considérablement l'intérêt de la souris comme organisme modèle pour la recherche. La validité de construction est encore consolidée si le modèle prend en charge une théorie mécaniste comparable entre le désordre humain et le modèle lui-même. Le modèle devient alors central avec des mécanismes moléculaires, cellulaires similaires. C'est une étape cruciale pour les approches thérapeutiques.

Le second niveau de validité, la validité apparente, est définie par la similarité entre les symptômes spécifiques observés chez l'Homme et ceux observés dans le modèle. Il requiert une analyse comparative des données physiologiques et cognitives du modèle par rapport à des animaux de référence (dit contrôles), et dans une deuxième étape une comparaison avec les spécificités du phénomène chez l'Homme. Il est donc nécessaire pour cette deuxième étape de connaître le phénomène chez l'Homme. Le phénotypage chez la souris a toujours été présent dans les laboratoires mais il a été conforté au début des années 2000 dans les grands centres de mutagenèse avec une vision d'analyse compréhensive des fonctions biologiques. Cette première initiative s'est constituée autour des criblages de mutagenèse chimique à grande échelle afin de rentabiliser au mieux ces efforts. La mutagenèse chimique avait largement démontré son utilité avec les études conduites chez d'autres organismes modèles comme la drosophile ou le poisson-zèbre comme l'a démontré les travaux de E. B. Lewis, C. Nüsslein-Volhard et E. Wieschaus, prix Nobel de physiologie ou médecine en 1995. En effet, certains mutagènes chimiques induisent des mutations ponctuelles dans la lignée germinale que l'on peut fixer par des croisements dans des lignées de souris, qui vont alors transmettre un trait phénotypique. Ensuite, par des stratégies de génétique classique, on peut identifier le gène impliqué dans l'apparition de ce trait sans aucun a priori, uniquement sur la base d'un changement de phénotype. Ces programmes d'envergure ont été lancés chez la souris et ont conduit à de nombreuses découvertes. Il est rapidement apparu que le besoin de comprendre la fonction du génome et la nécessité d'avoir de nouveaux modèles de maladies humaines allaient conduire à une augmentation du nombre de souris modèles. Il fallait donc rationaliser les approches pour réduire le nombre d'animaux utilisés et faire converger les efforts de la communauté. Aussi les deux initiatives ont convergé pour développer de véritables cliniques comme dans la médecine humaine, avec des experts dans les principaux domaines de la physiologie





© Lily - adobe.stock.com

et du comportement de la souris. Avec la fin des années 2000, et le séquençage du génome humain, le constat était clair : nous ne pouvions associer de fonction à de nombreux gènes découverts dans la séquence de notre génome, nous ne pouvions la prédire, et souvent nous n'avions qu'une vue très spécialisée de la fonction d'un gène. Pour répondre à cette question, connaître la fonction des gènes chez un mammifère, la communauté scientifique souris a abouti à un consensus : il fallait « exploiter les nouvelles technologies et l'efficacité de production des souris mutantes pour mettre en place un effort international à haut débit visant à produire et à neutraliser des phénotypes pour tous les gènes de souris, placer ces ressources dans le domaine public et développer de nouvelles technologies pour les créer et les étudier »<sup>1</sup>. La première étape a permis de définir des protocoles standardisés d'analyse des fonctions biologiques chez la souris, de les regrouper en tests de dépistage, puis de définir des tests plus sophistiqués avec des études nécessitant des ressources plus importantes pour affiner la connaissance des phénotypes<sup>2,3</sup>. Les cliniques de souris se sont rassemblées en Europe pour définir des analyses standardisées et couvrir un spectre très large de fonctions biologiques puis elles ont réalisé un check-up complet des modèles de souris possédant la mutation d'un gène et démontré l'intérêt d'une approche robuste et standardisée à grande échelle<sup>4</sup> avant de se lancer dans la détermination fonctionnelle du catalogue des gènes chez la souris modèle. Cet objectif s'est avéré très riche car il a permis de mettre en avant de nouveaux phénomènes. Tout d'abord, la majeure partie des gènes contrôle de multiples fonctions : ils ont des fonctions pléiotropes<sup>4</sup>. Ensuite, environ un quart des gènes sont essentiels au développement de l'embryon<sup>5</sup>. Puis, ces travaux ont mis en évidence un fort taux de dimorphisme sexuel, entraînant des différences dans les changements induits par la mutation d'environ 1 gène sur 66. Enfin, de nombreux gènes ont été identifiés comme impliqués dans des maladies rares<sup>7</sup>, dans l'audition<sup>8</sup>, ou le métabolisme<sup>9</sup>. La recherche s'alimente largement de ces initiatives mondiales pour travailler sur de nouveaux gènes, trouver de nouvelles cibles, comprendre l'origine des maladies, et avoir des modèles pour la recherche thérapeutique comme le montre la forte demande de ces modèles actuellement.

© tiliatucida - adobe.stock.com

## Souris humanisées

Néanmoins, la recherche a aussi besoin de développer des modèles plus complexes en fonction de la question posée. Par exemple, il est courant de rencontrer des modèles de souris dites « humanisées », qui portent des cellules humaines ou une part d'information génétique humaine pour détecter une réponse plus proche de la maladie humaine. Ainsi les souris porteuses de greffes de tumeurs de patients, ou *patient-derived tumour xenograft (PDX)* sont extrêmement utiles en cancérologie pour faire des tests de nouvelles drogues anticancéreuses<sup>10</sup>. Il existe même certaines lignées souris humanisées qui ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques isolées du sang de cordon foetal pour rétablir un système immunitaire humanisé et avoir accès à des modèles pour l'immunothérapie dans la recherche sur le cancer.

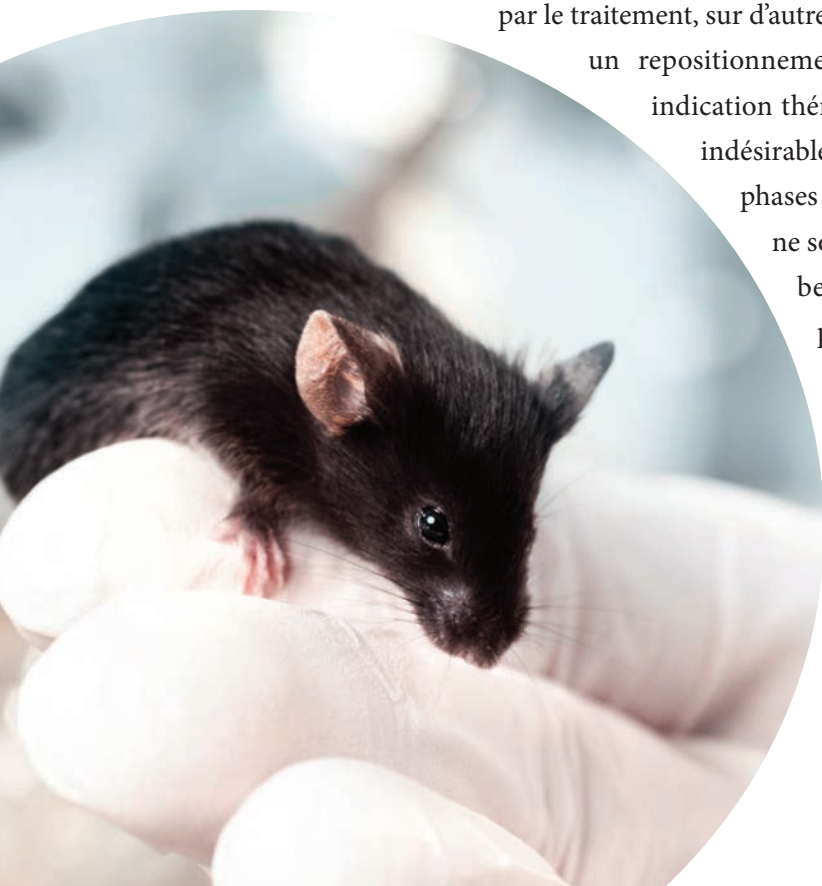
Les humanisations peuvent aussi avoir lieu au niveau moléculaire, par exemple pour exprimer une version humaine d'un gène dans le modèle souris. Un tel mécanisme a été utilisé pour la génération des premiers modèles de la maladie d'Alzheimer, conduisant ainsi à l'expression de formes mutantes de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) trouvées dans des formes familiales précoces de la maladie. Ces formes fortement surexprimées entraînent des troubles cognitifs chez la souris ressemblant aux troubles de la mémoire observés chez les patients avec l'accumulation de plaque de type amyloïde dans le cerveau de souris. Les possibilités d'humanisation sont multiples et ainsi il existe une souris modèle qui porte dans son génome un chromosome 21 humain<sup>11</sup>. Ces modèles ont permis de mieux comprendre l'origine de cette maladie chromosomique.

## Le modèle souris en recherche thérapeutique

Pour la recherche thérapeutique, l'enjeu des modèles souris est dans la validité prédictive définie par la similarité dans la réponse à un traitement pharmacologique. Cette étape est essentielle pour avoir la preuve de concept que le traitement par le candidat médicament apporte une action corrective sur le phénotype cible du modèle. Le modèle est aussi important pour découvrir le mécanisme d'action du traitement, celui qui permet d'expliquer le fonctionnement du médicament avant de le tester chez l'homme.

Ensuite, le modèle peut aussi apporter des connaissances sur d'autres effets secondaires induits par le traitement, sur d'autres fonctions que la fonction cible. Cela peut entraîner un repositionnement du candidat médicament vers une nouvelle indication thérapeutique ou conduire à cerner les éventuels effets indésirables. Ces phases précliniques sont suivies de plusieurs phases cliniques avec des essais chez l'Homme. Bien que ce ne soit pas fait de manière systématique, il existe aussi un besoin d'associer ces modèles à l'évolution du positionnement thérapeutique du candidat médicament au cours de ces phases cliniques pour affiner la compréhension du mécanisme d'action.

Le modèle souris est utilisé pour comprendre de nombreuses maladies, comme les maladies cardiovasculaires, le diabète, etc... et il a une place un peu particulière dans le domaine des maladies rares. Ces maladies dont la fréquence est inférieure à







© Latron-Inserm

La souris, centre de l'attention des scientifiques pour mieux comprendre la physiologie, la cognition et les maladies.

32

une personne sur 2000 représentent un défi pour leur analyse et leur compréhension alors que les conséquences induites sont souvent très importantes avec des coûts humains et sociétaux élevés, nécessaires pour assurer une bonne prise en charge et une meilleure condition de vie des patients. Aussi pour avoir accès aux mécanismes de la maladie, le modèle souris s'avère primordial surtout dans des maladies qui affectent plusieurs fonctions dans différents organes et qui causent des syndromes. Ensuite, ces modèles souris sont à la base des preuves de concepts qui vont permettre par la suite de développer des approches thérapeutiques par des médicaments ou des approches de thérapie génique.

### L'avenir du modèle souris

Le modèle animal est incontournable pour les avancées biomédicales et le savoir tiré de ces recherches est nécessaire pour notre compréhension du vivant et les progrès de la médecine humaine et animale de demain. De grands progrès ont été faits au cours de ces années. Il reste un sujet de préoccupation pour notre société et le cadre réglementaire de l'expérimentation animale a évolué avec la nouvelle directive européenne, la nécessité d'avoir des établissements agréés, des personnels formés de manière continue, de prendre en compte la douleur et surtout de s'assurer de la mise en œuvre de la règle des 3R : Remplacer, Réduire, Raffiner. Ainsi nous devons favoriser nos approches par des méthodes *in vitro*, sur des cellules ou des organes *in vitro* afin de remplacer le modèle animal si le niveau de réponse à la question posée est équivalent. Nous devons réduire le nombre d'animaux utilisés dans nos protocoles d'études et raffiner nos méthodes, avec des méthodes les moins invasives possible. Le dispositif en place avec l'évaluation des projets de recherche par un comité d'éthique permet à juste titre de vérifier que tous ces points ont été évalués. En recherche, nous devons continuer d'œuvrer pour répondre à ces règles, estimer le coût animal par rapport au bénéfice, et avoir de meilleurs modèles tout en répondant aux attentes de notre société de progrès de la médecine et de notre connaissance.

Les enjeux sont importants : il faut augmenter la diversité génétique des modèles souris pour se rapprocher de la diversité trouvée chez l'Homme, mieux maîtriser l'environnement, les flores microbiennes qui vivent en symbiose avec notre organisme ou celui de la souris, comprendre l'effet des expositions à des facteurs de risques (allergènes, nanoparticules...), intégrer la stimulation par des infections bactériennes ou virales, sont autant de pistes à explorer en fonction de la question scientifique ou thérapeutique posée.

Les enjeux sont importants. Une grande partie de notre génome reste inconnue, avec environ 30% de nos gènes pour lesquels très peu, voire aucune information fonctionnelle n'est disponible. Il ne faut pas oublier la partie non codante de notre génome dont l'organisation de certaines régions est parfois conservée entre des espèces aussi différentes que le poisson-zèbre, le poulet, la souris et l'Homme. Enfin, les grandes initiatives de médecine de précision dans nos pays voisins, et le plan France Génomique en France augmenteront considérablement notre connaissance des variations du génome humain mais nous serons encore souvent incapables de prédire la plupart de leurs effets. Les modèles moléculaires, cellulaires et inévitablement animaux viendront indéniablement contribuer à cette analyse des variations génétiques observées dans les populations humaines. Cela constituera un apport considérable à la médecine de précision avec l'identification des variations pathologiques ou des facteurs de risques de certaines maladies et à l'amélioration de nos conditions de vie.

#### Pour en savoir plus

1. Auwerx, J. et al. The European dimension for the mouse genome mutagenesis program. *Nat Genet* 36, 925-927 (2004).
2. Mandillo, S. et al. Reliability, robustness, and reproducibility in mouse behavioral phenotyping: a cross-laboratory study. *Physiol Genomics* 34, 243-255, doi:10.1152/physiolgenomics.90207.2008 (2008).
3. Brown, S. D., Chambon, P., de Angelis, M. H. & Consortium, E. EMPReSS: standardized phenotype screens for functional annotation of the mouse genome. *Nat Genet* 37, 1155, doi:10.1038/ng1105-1155 (2005).
4. Hrabe de Angelis, M. et al. Analysis of mammalian gene function through broad-based phenotypic screens across a consortium of mouse clinics. *Nature Genetics* 47, 969-+, doi:10.1038/ng.3360 (2015).
5. Dickinson, M. E. et al. High-throughput discovery of novel developmental phenotypes. *Nature* 537, 508-+, doi:10.1038/nature19356 (2016).
6. Karp, N. A. et al. Prevalence of sexual dimorphism in mammalian phenotypic traits. *Nat Commun* 8, 15475, doi:10.1038/ncomms15475 (2017).
7. Meehan, T. F. et al. Disease model discovery from 3,328 gene knockouts by The International Mouse Phenotyping Consortium. *Nat Genet* 49, 1231-1238, doi:10.1038/ng.3901 (2017).
8. Bowl, M. R. et al. A large scale hearing loss screen reveals an extensive unexplored genetic landscape for auditory dysfunction. *Nat Commun* 8, 886, doi:10.1038/s41467-017-00595-4 (2017).
9. Rozman, J. et al. Identification of genetic elements in metabolism by high-throughput mouse phenotyping. *Nat Commun* 9, 288, doi:10.1038/s41467-017-01995-2 (2018).
10. Tentler, J. J. et al. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nature Reviews Clinical Oncology* 9, 338-350, doi:10.1038/nrclinonc.2012.61 (2012).
11. O'Doherty, A. et al. An aneuploid mouse strain carrying human chromosome 21 with Down syndrome phenotypes. *Science* 309, 2033-2037 (2005).

## Modèles primates et innovations thérapeutiques contre les maladies du système nerveux central



©DR

### Marc Dhenain

Directeur de recherche au CNRS, responsable de l'équipe Imagerie multimodale et intégrative des maladies neurodégénératives et thérapies (UMR9199-MIRCen, Fontenay-aux-Roses), membre de l'Académie vétérinaire de France et membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

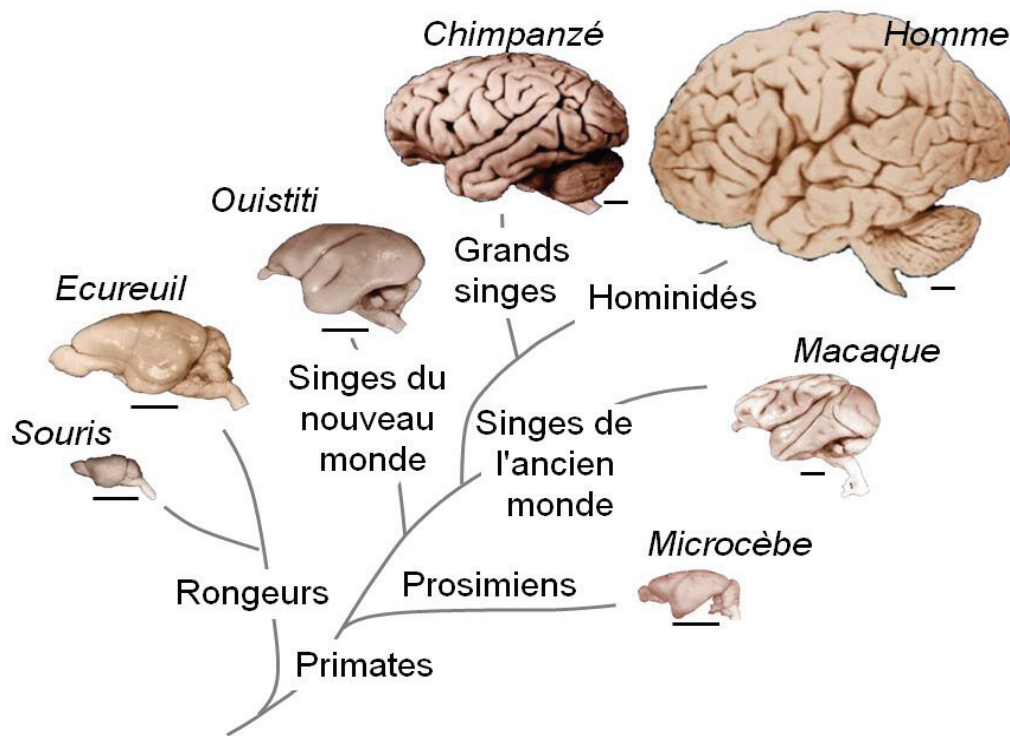
**L'Organisation mondiale de la santé estime que 12% de la mortalité mondiale est liée aux maladies neurologiques. Celles-ci entraînent un handicap souvent long, éprouvant à la fois pour le patient et pour son entourage. La recherche de nouveaux traitements passe par la découverte des mécanismes biologiques à l'origine de ces maladies et par la validation de leur efficacité par des essais cliniques menés**

**chez l'Homme. Les études qui précèdent ces essais reposent sur des modèles cellulaires, puis sur des modèles animaux, parfois des primates non humains. Les chercheurs sont aujourd'hui confrontés à un dilemme : la nécessité de nouveaux traitements contre les maladies neurologiques, et une pression toujours plus forte du public pour réduire l'utilisation d'animaux de laboratoire, et en particulier des primates.**

### Combien de primates et pourquoi les primates?

D'après un rapport de la commission européenne, 80% des animaux utilisés en Europe à des fins scientifiques sont des rongeurs et des lapins. Les primates représentent 0,05% de ces animaux, ce qui, en France, correspond à 3508 spécimens en 2016. Aux États-Unis, 76000 primates, dont quasiment la moitié de macaques, ont été utilisés en 2018. Il s'agit du plus grand nombre d'animaux jamais utilisés en un an<sup>1</sup>. Rappelons que les travaux impliquant des gorilles, bonobos, chimpanzés et orang-outangs sont interdits en Europe.

Les résultats obtenus chez les primates ont une meilleure valeur prédictive des résultats à venir chez l'Homme que ceux issus de tests chez les rongeurs. Deux raisons théoriques à cela sont souvent invoquées. Tout d'abord, les primates non humains sont phylogénétiquement proches de l'Homme : si la souris ne partage que 74% de son génome avec celui de l'Homme, la convergence atteint respectivement 93%, 89% et 86% pour les macaques, les ouistitis et les microcèbes murins (plus petits primates du monde). Cette proximité se traduit, au plan anatomique, par une organisation analogue du cerveau et au plan fonctionnel, par une similitude des systèmes de régulation de l'organisme (systèmes nerveux, endocrine et immunitaire). Par ailleurs, la taille et le poids de certains primates comme les macaques se rapprochent de ceux de l'Homme. De ce fait, les évaluations de l'efficacité ou de la toxicité de médicaments lors d'essais chez les primates non humains permettent de prédire les posologies des thérapies à utiliser chez l'Homme.



Evolution de l'organisation externe du cerveau chez les rongeurs et les primates.

Le cerveau est organisé en plusieurs régions fonctionnelles. Chez les rongeurs, les régions somatosensorielles sont plus développées que chez l'Homme. Les animaux plus proches de l'Homme ont un cerveau qui semble plus proche.

## Quelques découvertes majeures issues des travaux chez les primates

### *Comprendre le fonctionnement du cerveau*

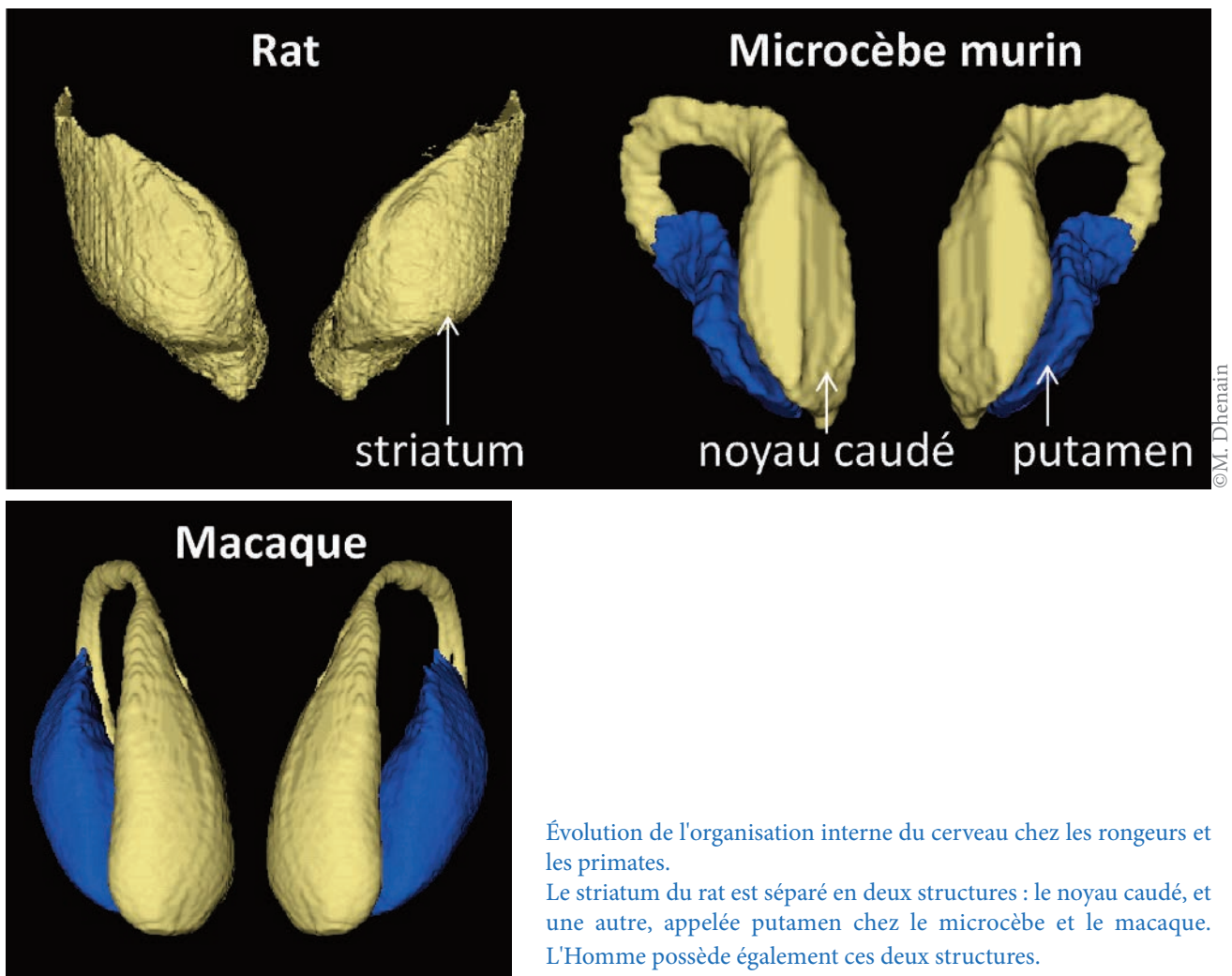
Pour découvrir des traitements contre les maladies du système nerveux, il faut comprendre son fonctionnement. Historiquement, des études cliniques chez l'Homme ont permis d'aborder les bases de la physiologie cérébrale. Par exemple, le rôle majeur dans la mémoire de l'hippocampe a pu être décrit en étudiant un patient, Henry Molaison, qui avait perdu sa capacité à mémoriser après une ablation chirurgicale de cette structure cérébrale. Mais pour les analyses beaucoup plus fines des circuits qui gèrent les grandes fonctions du cerveau (mémoire, prise de décision, gestion de l'information sensitive (système visuel par exemple)), les travaux chez les primates permettent d'enregistrer directement l'activité des cellules du cerveau (les neurones), de la moduler artificiellement et de déterminer son impact sur des paramètres fonctionnels (un comportement par exemple)<sup>2</sup>. Ces recherches, en général invasives, ne peuvent pas être menées chez l'Homme.

### *Interface cerveau-machine - reconnecter les malades*

Les découvertes concernant le fonctionnement du système nerveux central vont avoir de multiples applications dans les années à venir. En décodant les signaux émis par le cerveau, il sera notamment possible de créer des liens directs entre le cerveau et un ordinateur afin de contrôler par la pensée une prothèse. Ce type de dispositif permettra à des personnes souffrant de handicaps majeurs de retrouver une certaine autonomie. Le développement de systèmes d'acquisition et de traitement des signaux cérébraux passe par des évaluations chez les primates et les résultats obtenus ont permis de développer les premières applications permettant à un humain tétraplégique de contrôler par la pensée un bras artificiel<sup>3</sup>.

### *Premiers succès pour le traitement des maladies neurodégénératives*

Dans les pays à haut niveau de vie comme la France, les atteintes neurodégénératives font partie des maladies neurologiques pourvoyeuses de la plus haute charge en handicap. Parmi ces pathologies, la sclérose en plaques



Évolution de l'organisation interne du cerveau chez les rongeurs et les primates.

Le striatum du rat est séparé en deux structures : le noyau caudé, et une autre, appelée putamen chez le microcèbe et le macaque. L'Homme possède également ces deux structures.

a été la première à bénéficier de travaux menés chez les primates. Première cause de handicap acquis du jeune adulte, elle est caractérisée par un processus inflammatoire chronique entraînant une perte de myéline, une substance qui sert à isoler et à protéger les fibres nerveuses. Un modèle de cette maladie est réalisé en immunisant des singes par une protéine appelée MOG, qui induit une démyélinisation. Aujourd'hui, c'est l'immunisation du ouistiti qui mime le mieux la maladie humaine. Les résultats des traitements testés chez ce modèle sont fortement prédictifs de ceux que l'on peut obtenir chez l'Homme. Ils ont beaucoup contribué à la mise sur le marché de plusieurs molécules capables de réduire jusqu'à 80% les signes de la maladie, les épisodes de rechutes et la progression du handicap dans certaines formes de la maladie<sup>4</sup>.

La maladie de Parkinson a également bénéficié de travaux chez les primates. Cette maladie entraîne des signes moteurs tels que des tremblements aux repos ou une lenteur dans les mouvements. Elle est liée à la destruction de neurones synthétisant la dopamine, qui sont impliqués dans le contrôle des mouvements. Dans les années 1980, des individus qui avaient reçu accidentellement une neurotoxine, le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) ont montré les symptômes de la maladie de Parkinson. Inoculé à des animaux, le MPTP a été utilisé pour modéliser la maladie. Or, les rongeurs, même en ayant reçu des doses très élevées, ne reproduisent quasiment pas la maladie. En revanche, les singes en développent les symptômes. Ces modèles ont permis de tester de nouveaux traitements et ont rendu possible le premier essai clinique, mené en France, d'une thérapie génique permettant de rendre au cerveau sa capacité à produire la dopamine<sup>5</sup>.

## Importance d'une approche éthique

Toutes les recherches impliquant des animaux sont menées dans le cadre de règlements stricts définis par les décrets et arrêtés relatifs à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques<sup>6</sup>. Ces règlements visent à remplacer l'utilisation des animaux par des méthodes alternatives lorsqu'elles existent, à réduire l'utilisation d'animaux et à améliorer au maximum les procédures expérimentales, notamment en réduisant toute douleur ou angoisse infligée aux animaux. Ils stipulent que l'utilisation de primates est autorisée uniquement quand la finalité de la procédure expérimentale ne peut pas être atteinte avec d'autres espèces. Plus concrètement, chaque procédure est soumise à une autorisation de projet délivrée par le Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation en se basant sur l'expertise de comités d'éthique.

L'éthique dépasse les aspects réglementaires et de nombreux éléments doivent être pris en compte lors des réflexions qui entourent le travail mené chez les primates. Il convient, en particulier, d'établir des stratégies expérimentales pour obtenir le maximum de données à chaque expérience et pour garantir leur diffusion, y compris les résultats négatifs, au sein de la communauté scientifique<sup>7</sup>. Les recherches impliquant des animaux ont permis des découvertes et des traitements qui réduisent la mortalité et la souffrance de nombreux êtres humains. Leur coût, en termes de souffrance animale, ne peut pas être négligé ce qui justifie la recherche constante de méthodes alternatives scientifiquement validées.

### Pour en savoir plus

1. Septième rapport sur les statistiques concernant le nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales et à d'autres fins scientifiques dans les États membres de l'Union européenne – 2013, rapport de la commission au conseil et au parlement européen. Utilisation des animaux à des fins scientifiques dans les établissements utilisateurs français – Enquête statistique 2016, Ministère de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation.  
Grimm D. Record number of monkeys being used in U.S. research. *Science*. 2018;Nov 2nd. DOI: 10.1126/science.aav9290.
2. Meunier M, Bachevalier J, Mishkin M. L'anatomie de la mémoire. *La recherche*. 1994;267:760-766.
3. Velliste M et al., Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature*. 2008;453(7198):1098-101.  
Hochberg LR et al., Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature*. 2012;485(7398):372-U121.
4. 't Hart BA, van Kooyk Y, Geurts JJG, Gran B. The primate autoimmune encephalomyelitis model; a bridge between mouse and man. *Annals of clinical and translational neurology*. 2015;2(5):581-93.  
Louapre C, Maillart É, Papeix C, Lubetzki C. Nouveautés thérapeutiques et stratégies émergentes dans la sclérose en plaques. *Med Sci*. 2013;29:1105-10.
5. Jarraya B et al., Dopamine gene therapy for Parkinson's disease in a nonhuman primate without associated dyskinesia. *Science translational medicine*. 2009;1(2):2ra4.  
Palfi S et al., Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*. 2014;383(9923):1138-46.
6. Décret no 2013-118 et arrêté relatifs à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, Journal officiel de la république française, 7 février 2013.
7. Bateson P et al., Review of research using non-human primates: Report of a panel chaired by Professor Sir Patrick Bateson. London: BBSRC/MRC/NC3Rs/Wellcome Trust. 2011.

## L'évaluation des médicaments et les perspectives offertes par les grandes bases de données médicales



©DR

### Dominique Costagliola

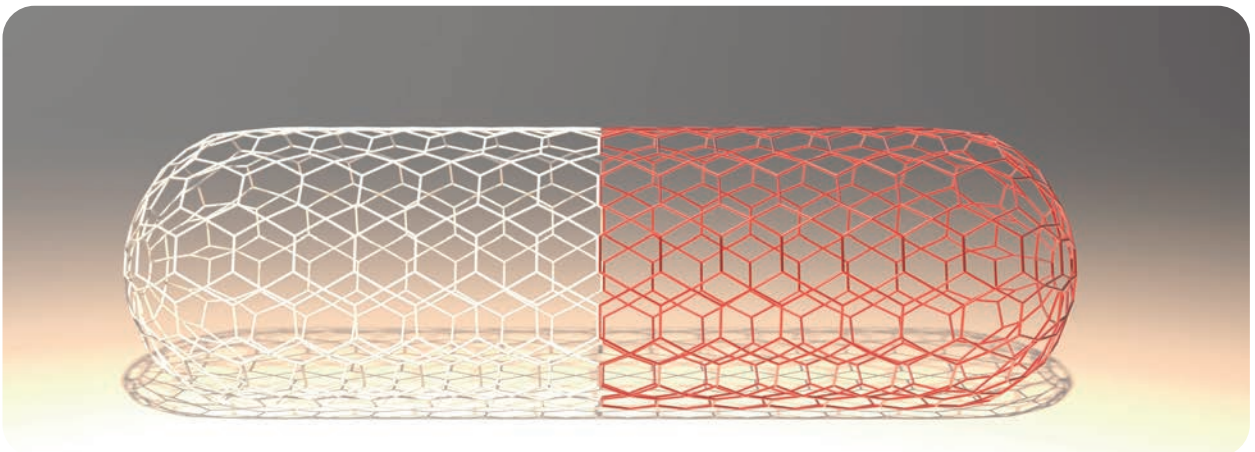
Dominique Costagliola, experte en biostatistique, en épidémiologie, en santé publique et dans le domaine de l'évaluation du médicament, est directrice de recherches à l'Inserm et directrice adjointe de l'Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (Inserm/Sorbonne Université).

Avant d'être autorisé à utiliser un candidat médicament chez l'Homme et dans le but de garantir la sécurité, des données précliniques doivent avoir été obtenues, avec une évaluation sur des cellules en culture et chez l'animal. La réglementation rend obligatoire l'évaluation sur au moins trois espèces différentes - dont au moins une espèce de rongeur - de données pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques. Ces

études visent à évaluer si le produit est toxique et si c'est le cas, à partir de quelle dose, ainsi que son impact sur l'embryon, son potentiel effet cancérogène ou s'il entraîne des mutations génétiques. Cette étape permet aussi d'estimer la dose à administrer chez l'Homme à partir de la dose sans effet toxique chez l'animal.

Le cadre législatif et réglementaire est précisément défini pour tester un candidat médicament chez l'Homme. Un essai clinique ne peut démarrer chez l'Homme qu'après obtention d'un avis favorable d'un CPP (Comité de Protection des personnes) et de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

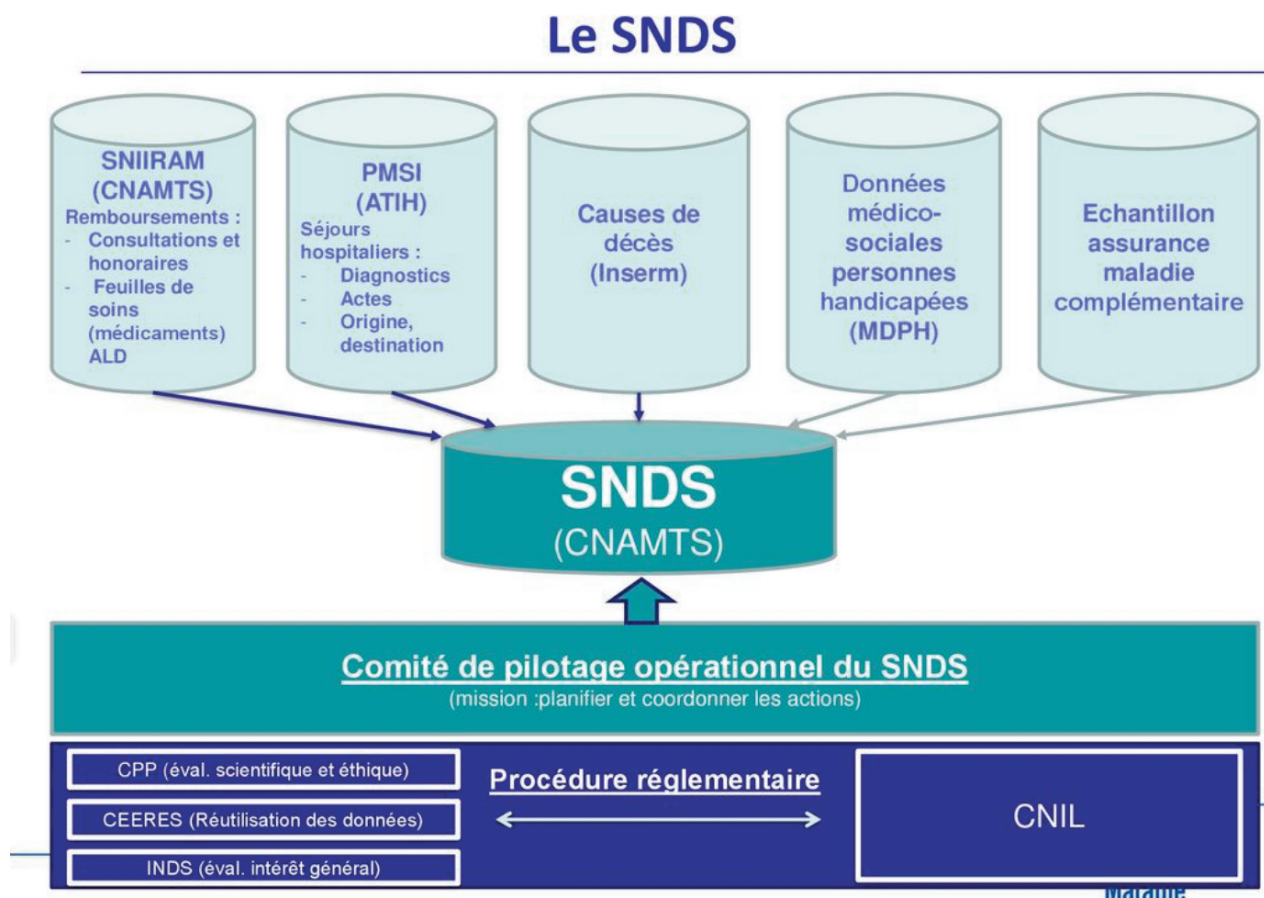
Les essais de médicament chez l'Homme sont classés en phase I, II, III ou IV en fonction des objectifs fixés. Selon les phases, le type de personnes à inclure (volontaire sain ou malade), le nombre de sujets (de quelques



dizaines de sujets à plusieurs centaines voire milliers de personnes) et la durée des études (de quelques semaines à plusieurs années) peuvent varier de façon importante.

- **La phase I** correspond au premier essai du médicament chez l'Homme. Elle vise à évaluer la toxicité du médicament en fonction de la dose et à réaliser les premières évaluations pharmacocinétiques. Elle implique en général le volontaire sain, sauf pour des médicaments jugés a priori trop toxiques pour un volontaire sain, comme les médicaments anti-cancer ou contre l'infection à VIH.
- **La phase II**, réalisée chez des malades, vise à déterminer la dose à utiliser et les propriétés pharmacodynamiques du produit (relation effets-concentrations) et à étudier les effets indésirables à court terme.
- **La phase III**, dernière phase avant l'éventuelle mise sur le marché, a pour but d'évaluer l'efficacité du médicament versus un médicament déjà autorisé ou versus un placebo, sa sécurité d'emploi à moyen ou plus long terme, ainsi que le profil des effets indésirables les plus fréquents. Cette phase permet aussi d'étudier certaines interactions médicamenteuses et les facteurs influençant les résultats (âge, sexe, insuffisance rénale ou hépatique...).
- **La phase IV**, quant à elle, correspond à des études réalisées après la mise sur le marché, pour suivre les effets à long terme des médicaments tels qu'ils sont utilisés en pratique clinique, afin de détecter des effets indésirables rares ou tardifs.

La recherche d'une nouvelle indication doit conduire à réaliser des nouveaux d'essais de phase III, voire de phase II, pour établir la dose pertinente pour cette nouvelle indication. Dans ce contexte de nouvelle indication, un espoir souvent mis en avant est l'impact qu'aura la mise à disposition de bases de données de grande taille, comme les données du Système National des Données de Santé (SNDS) ou les entrepôts de données médicales





comme celui de l'AP-HP voire leur appariement. Le SNDS contient à ce jour les données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information), les données de remboursement par la sécurité sociale et les causes de décès. L'idée est de mettre en évidence l'effet potentiel d'un médicament déjà sur le marché dans une indication différente de celle pour laquelle il est autorisé. Deux obstacles majeurs doivent être gardés en mémoire. D'une part, il faut disposer des données cliniques et



© I Viewfinder - adobe.stock.com

et sociales pertinentes sur lesquelles les décisions cliniques ont été basées, et les bases de données comme le SNDS ne contiennent pas des données sociales ou comportementales comme le fait d'être fumeur par exemple. D'autre part, les associations mises en évidence dans les études observationnelles ne sont pas nécessairement causales en raison de biais et de facteurs de confusion. Un biais est une erreur systématique dans l'estimation d'un effet, introduit dans une étude en raison de son schéma ou de son déroulement et pouvant conduire à la mise en évidence d'une association qui n'existe pas en réalité. Un biais ne peut être corrigé ou pris en compte par l'analyse. Un facteur de confusion est un facteur associé à l'exposition comme à la maladie étudiée, sans être sur le chemin causal reliant les 2, et dont la non prise en compte peut conduire à des associations qui existent mais qui sont non causales. Lorsqu'ils sont connus à priori, grâce à une connaissance experte du contexte, il est possible de les prendre en compte dans le schéma d'étude et/ou dans l'analyse.

Un exemple emblématique de cette situation est celle de l'effet de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause sur les maladies cardiovasculaires<sup>1</sup>. Autorisée pour les traitements des troubles de la ménopause, l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause était renseignée dans les cohortes étudiant la santé des femmes. A partir des années 1990, plusieurs méta-analyses d'études observationnelles ont décrit une association inverse entre exposition à l'hormonothérapie substitutive et le risque de maladies cardiovasculaires (un effet protecteur si on interprétait cette association de façon causale), en particulier d'infarctus du myocarde. Aussi la stupeur fut grande quand l'essai *Women Health Initiative* (WHI), financé par les *National Institutes of Health* (NHI), qui évaluait l'hormonothérapie, fut interrompu précocement en raison d'un effet délétère sur le risque d'infarctus, notamment au cours de la première année d'exposition. Plusieurs biais et facteurs de confusion permettent de rendre compte de cette discordance entre essai clinique et études observationnelles. Parmi les facteurs de confusion, la non prise en compte du niveau socio-économique, associé tant à l'utilisation de l'hormonothérapie qu'au risque cardiovasculaire. Un des biais majeurs était le fait d'inclure dans l'analyse des femmes utilisatrices prévalentes et de ne pas restreindre l'analyse à de nouvelles utilisatrices. Les femmes qui continuaient à utiliser l'hormonothérapie étaient notamment celles qui n'avaient pas eu d'infarctus au début de l'utilisation de celle-ci.

L'équipe de Miguel Hernan, à l'Université de Harvard, a élaboré sur la nécessité de choisir un schéma d'étude observationnelle permettant de mimer l'essai clinique qu'on souhaite reproduire, notamment en termes de critères d'inclusion et de non inclusion, lorsqu'on souhaite réaliser une analyse causale sur l'effet d'un traitement

en situation observationnelle<sup>2</sup>. Ainsi, cette équipe a réalisé une ré-analyse de la Nurse's Health Study, l'étude observationnelle qui la première avait publié une association inverse entre exposition à l'hormonothérapie substitutive de la ménopause et risque d'infarctus et qui en raison de sa taille avait le poids le plus important dans les méta-analyses, en suivant les principes de mimer l'essai et dans cette analyse<sup>3</sup> les résultats étaient voisins de ceux de l'essai WHI.

Cet exemple illustre comment, pour conduire des analyses causales en situation observationnelle, il est important de se baser sur une connaissance experte du domaine, pour mimer au mieux l'essai clinique que l'on vise à reproduire. Cela implique que les méthodes "aveugles" de data-mining ne seront d'aucune aide dans ce domaine et qu'en revanche on peut craindre qu'elles ne conduisent à des interprétations erronées<sup>4</sup>.

### Pour en savoir plus

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>

1. Costagliola D. Observation versus intervention in the evaluation of drugs: the story of hormone replacement therapy. *C R Biol* 2007; 330(4): 347-355.
2. Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 758-64.
3. Hernán MA, Alonso A, Logan R, Grodstein F, Michels KB, Willett WC, Manson JE, Robins JM. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology* 2008; 19: 766-79.
4. Hernán MA, Hsu J, Healy B. Data science is science's second chance to get causal inference right: A classification of data science tasks. arXiv:1804.10846 [stat.ML].

© Ursule - adobe.stock.com

... des composants cellulaires MRC-5, ant ADN et protéines, et des traces de sérum de foetal provenant du milieu de culture MRC-5.

... de vacciner les femmes en âge de procréer, il vient de s'assurer de l'absence de grossesse et de prise d'une contraception trois mois après la vaccination (cf Contre-indications/Grossesse/Allaitement).

... Grossesse/Allaitement).

... protéger les sujets contre la maladie.

... cliniques estimé que l'efficacité se...

... 5 semaines s une dose administrée chez les sujets âgés jusqu'à 12 ans, ou 6 semaines après la deuxième dose chez les sujets plus âgés (cf Pharmacodynamie).

... existe des données limitées sur la tolérance et l'efficacité du vaccin chez les sujets âgés de 12 mois et plus.

... stés par le virus de l'immunodéficience humaine, ou sans immunosuppression. Cependant, Varivax peut être administré aux sujets âgés de 12 mois à 12 ans ayant une infection VIH asymptomatique ayant un pourcentage de lymphocytes T CD4+  $\geq 25\%$  (CDC section 1) : cf Contre-indications.

... personnes vaccinées doivent éviter l'utilisation de médicaments pendant 6 semaines après la vaccination (interactions).

... transmission :

... transmission du virus vaccinal peut survenir dans des cas entre les sujets sains vaccinés qui développent une éruption de type varicelle et des sujets contacts qui sont sains « réceptifs », femmes enceintes et immunodéprimés (cf Effets indésirables).

... si, les sujets vaccinés doivent éviter, dans la mesure possible, d'avoir des contacts proches avec des personnes souffrant de varicelle.

... tions d'emploi).

**ALLAITEMENT :**

En raison du risque théorique de transmission de la souche virale du vaccin de la mère à l'enfant, le vaccin n'est généralement pas recommandé pour les femmes qui allaitent (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La vaccination des femmes exposées n'ayant pas d'antécédent de varicelle ou connues pour être séronégatives devra être évaluée au cas par cas.

**DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES :**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été évalués.

**DC EFFETS INDÉSIRABLES**

**Études cliniques :**

**Profil de tolérance général du vaccin varicelleux vivant**

**soche**

Lors des études de phase I, des formulations congelées et réfrigérées du vaccin varicelleux vivant, souche de vaccin Oka/Merck, ont été administrées à environ 17 000 sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans, et surveillés pendant 42 jours après la vaccination. Il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'effets indésirables en cas d'utilisation de vaccin congelé ou réfrigéré vis-à-vis de la varicelle. Le profil de tolérance du vaccin varicelleux vivant, souche Oka/Merck, était en général similaire au profil de tolérance des formulations précédentes du vaccin.

Dans une étude en double aveugle, contrôlée, à placebo conduite chez 956 sujets sains âgés de 12 mois à 14 ans, dont 914 étaient séronégatifs vis-à-vis de la varicelle, les seuls événements indésirables observés, à un taux significativement supérieur chez les vaccinés par rapport aux sujets ayant reçu le placebo, ont été :

- Fréquent : érythème, tuméfaction au site d'injection, varicelle (réaction à 2 lésions).
- Peu fréquent : érythème au site d'injection, douleur, gonflement, décoloration, prurit, chaleur, douleur, œdème/gonflement, rougeur, chaleur, douleur, prurit, irritable.
- Fréquent : pleurs, irritabilité.

Les effets indésirables sont généralement associés à la vaccination chez les sujets âgés de 12 mois à 3 mois ou plus d'intervalle après l'administration du vaccin. Les effets indésirables rapportés : diarrhées, postinfectieuse, vomissements.

**Sujets sains âgés de 12 mois à 3 mois ou plus d'intervalle**

Les fréquences des effets indésirables rapportés au cours des études de phase I, de la seconde dose de Varivax ou plus basses qu'après la première dose, des réactions au site d'injection (thème et gonflement) étaient plus élevées après la seconde dose (cf Pharmacodynamie/l'efficacité).

**Sujets sains âgés de 13 mois à 3 ans**

Après la première dose à 4 à 8 semaines d'intervalle, les effets indésirables rapportés au cours des études de phase I, de la seconde dose de Varivax ou plus basses qu'après la première dose, des réactions au site d'injection (thème et gonflement) étaient plus élevées après la seconde dose (cf Pharmacodynamie/l'efficacité).

## Le patient numérique



©DR

### Nora Benhabiles

Ph.D., EMBA., Directrice des collaborations extérieures et des partenariats industriels à la Direction de la recherche fondamentale au CEA.

De la même façon que les médecins se servent de modèles pour faire avancer la connaissance à des échelles moléculaires et subatomiques par de subtils allers et retours entre expérimental et *in silico*, les professionnels de santé auront bientôt à disposition des modèles *in silico*, représentations moléculaires validées et robustes des mécanismes orchestrant le fonctionnement de chaque organe, à même de guider la décision thérapeutique, proposer de nouvelles combinaisons de traitements

personnalisés et innovants, proposer de nouvelles connaissances ou tester de nouvelles hypothèses de recherches.

En médecine, le jumeau numérique est une voie de recherche et de développement extrêmement active<sup>1</sup> et prometteuse grâce aux recherches translationnelles de médecins, biologistes, biochimistes, biophysiciens, informaticiens et mathématiciens.

Chaque individu est unique - nous avons des génomes différents dont l'expression est impactée pour partie par des expositions à des environnements spécifiques, qui finalement conditionnent nos trajectoires de santé. Cette variabilité individuelle entraîne un taux de réponse différent aux traitements. Elle doit être prise en compte pour mettre en place une médecine de précision où la prescription thérapeutique est optimisée pour chaque patient<sup>2</sup>. Le jumeau numérique, en proposant un double numérique du patient, permettra de proposer la meilleure stratégie thérapeutique pour ce patient, voire de contribuer au



© - adobe.stock.com



développement de nouveaux candidats médicaments plus efficaces. Les professionnels de santé pourront simuler les meilleures options thérapeutiques avant de prescrire une molécule ou un cocktail de médicaments. Ce double digital, construit à partir de modèles numériques précis, reproduit les processus biologiques et métaboliques clés qui définissent un sujet sain ou un patient ayant développé une pathologie<sup>3</sup>.

L'abstraction et la modélisation d'un système réel à partir d'observations sont souvent les prémices de progrès scientifiques majeurs. Les modèles générés, même s'ils sont une représentation plus ou moins proche de l'original, permettent de représenter les connaissances pour un objectif défini, en considérant un jeu de données initiales pertinent, à un moment et pour une résolution donnés. Ainsi un jumeau digital est une représentation numérique qui se veut la plus fidèle possible du modèle original. Il représente le système et sa dynamique et est couramment utilisé avec succès dans les domaines de l'aéronautique pour tester de nouvelles architectures, de nouvelles configurations et/ou simuler l'évolution d'un système. Les modèles numériques permettent de tester virtuellement de nouvelles hypothèses, de proposer des prédictions sur leur évolution puis ensuite de les confronter aux résultats expérimentaux pour analyser leur reproductibilité et renforcer la sensibilité et la spécificité des futures prédictions<sup>4</sup>.

C'est dans les domaines de la physique et de l'ingénierie que les modélisations ont montré une partie de leur immense potentiel. Le modèle standard<sup>5</sup> en physique des particules a été développé au début des années 1970 et a permis d'expliquer de nombreux résultats expérimentaux obtenus dans ce domaine et de prédire une multitude de phénomènes tel que l'existence de nouvelles particules comme le boson de Higgs, observé en 2012 lors des expériences ATLAS et CMS au CERN<sup>6</sup>. Ce modèle est un jeu d'équations qui décrit comment un petit nombre de particules élémentaires interagissent et comment elles forment la matière visible. Comme tout modèle, il reste perfectible car il ne permet pas, par exemple, de tenir compte de la matière noire.

Pour une multitude de raisons, notamment historiques et religieuses, la biologie et la médecine ont été plus longues à entrevoir les mécanismes qui sous-tendent le vivant. L'utilisation de modèles *in silico* à l'échelle

moléculaire pour expliquer le développement d'une pathologie ou les différences de réponse à un traitement en fonction des individus<sup>7,8</sup> reste essentiellement aujourd'hui du domaine de la recherche.

Depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle, des progrès technologiques sans pareil ont permis de développer des instruments de biophysique et des méthodes en biochimie et biologie moléculaires pour observer le vivant, de l'atome à l'organe ou l'individu, en passant par les macromolécules et les cellules. Il reste que si ces données s'accumulent, la modélisation multi-échelles, du réseau de molécules, à la cellule ou à l'organe, voire à l'individu, pour une utilisation d'aide à la décision en médecine est encore balbutiante<sup>9</sup>.

Grace à ces méthodes expérimentales, rendues toujours plus performantes, la communauté biomédicale peut aujourd'hui générer des données de masse à des coûts de plus en plus bas<sup>10</sup>. Ces données peuvent être obtenues pour chaque patient après une mesure, un acte d'imagerie ou un prélèvement sur une partie du corps et peuvent être de plusieurs sortes comme par exemple des données physiologiques, des images et/ou des données omiques<sup>11</sup>. Ces données expérimentales peuvent être complétées par les informations relatives à la personne physique ou à sa ou ses pathologie(s)<sup>12</sup>. Aujourd'hui, les données utilisées pour générer des modèles prédictifs en santé viennent essentiellement de cohortes issues de projet de recherche<sup>13</sup> et le passage à l'échelle sur des populations plus importantes et hétérogènes sur des données de vie réelle est un verrou préoccupant<sup>14,15</sup>. En effet, l'accès aux données de santé au niveau national voire entre états membres européens, leur représentativité, leur qualité, leur protection et leur stockage restent à harmoniser<sup>16</sup> pour permettre l'interopérabilité et l'intégration des données et des modèles.

L'ensemble de ces données de santé, une fois mises en base, intégrées et standardisées, constituent un jeu possible de données initiales pour construire des modèles prédictifs. En fonction de la nature des données d'entrée et de leur représentativité du mécanisme biologique à simuler, les modèles peuvent être générés en utilisant des algorithmes d'apprentissage sur des données massives comme avec les méthodes d'intelligence artificielle (deep learning, machine learning, semantic computing) ou avec les méthodes mécanistiques<sup>17,18,19</sup>.

Les méthodes de « deep learning » et de « machine learning » ont en particulier des performances très satisfaisantes en imagerie médicale pour aider au diagnostic<sup>20,21,22</sup>. En revanche, leur performance pour développer des propositions de réponses aux traitements restent à confirmer et il est probable que des workflow intégrés d'algorithmes mêlant méthodes d'intelligence artificielle et modèles mécanistiques deviennent une alternative séduisante pour augmenter les



performances des prédictions des trajectoires de patients ou de réponses aux traitements<sup>23,24</sup>. Pour cela il est donc nécessaire de continuer à développer des algorithmes ayant le potentiel de modéliser les mécanismes moléculaires et les effets des traitements.

Ces algorithmes permettront de proposer d'une part des modèles de référence de connaissance pour un état pathologique donné et d'autre part d'aider à formuler des hypothèses sur les mécanismes moléculaires qui régissent le développement d'une pathologie. Ils ouvrent la voie pour pouvoir préciser en quoi chacun de nous est unique et réagit spécifiquement à un environnement ou une thérapeutique donnés.

Le vivant est complexe et le développement d'une pathologie reste un chemin non linéaire, subtile alchimie entre l'inné et l'acquis, le génome et son expression - le tout, influencé par l'environnement intra ou extra-cellulaire<sup>25,26</sup>, les perturbations externes comme l'administration de thérapeutiques, l'alimentation, l'exposition à des polluants ou, plus généralement des facteurs géographiques ou socio-économiques.

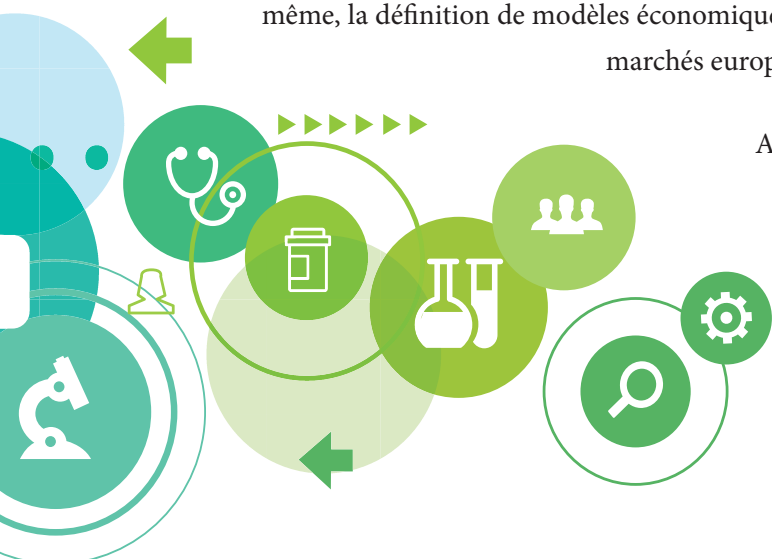
Un modèle pertinent ne peut être constitué que si le système réel à modéliser est connu et compris et si les données initiales sont représentatives et pertinentes pour nourrir le modèle. De même, l'objectif du modèle, par exemple établir un diagnostic ou établir la réponse à un traitement, doit-être parfaitement défini.

On comprend qu'aujourd'hui les modèles mimant le grade d'une pathologie ou son évolution, sont représentatifs de l'état des connaissances et du niveau de compréhension à l'échelle moléculaire, au moment où les modèles ont été construits et validés.

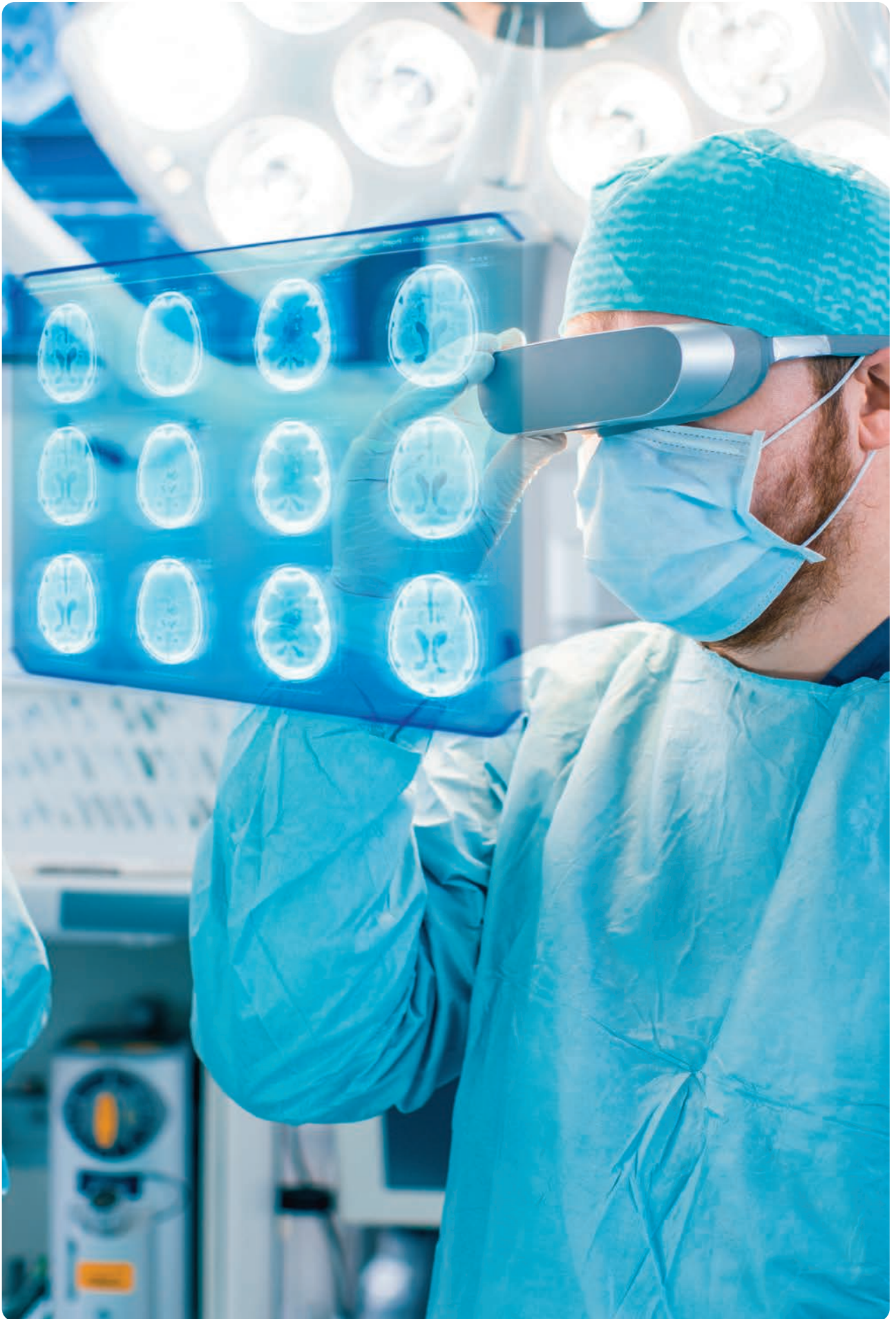
Pour modéliser un patient, un organe, ou plus modestement un mécanisme moléculaire clé lié à l'évolution d'une pathologie, les défis sont nombreux, qu'ils soient scientifiques et technologiques, économiques, éthiques ou réglementaires. De plus, les déploiements de telles technologies ne peuvent se faire qu'en s'appuyant sur des réflexions pour éduquer, accompagner et protéger l'individu et la société de toute utilisation dérivée non désirée des données et des modèles. Cette digitalisation doit s'accompagner d'une évaluation rigoureuse des impacts de son utilisation pour l'amélioration des pratiques médicales, pour le patient, les professionnels de santé et pour les systèmes de santé<sup>27</sup>.

L'évaluation des modèles et la mise en place de standards partagés sont des verrous supplémentaires qu'il conviendra de lever pour permettre une acceptation de ces méthodes par les professionnels de santé. De même, la définition de modèles économiques pérennes sera nécessaire pour leur déploiement sur les marchés européens<sup>28</sup> ou internationaux.

Avec l'arrivée du numérique, on anticipe une révolution profonde des pratiques médicales due à l'utilisation plus systématique de modèles pour établir et suivre les mesures de préventions, guider les décisions médicales et, à terme, développer un modèle personnalisé de « sujet sain / patient virtuel », que chaque individu pourrait posséder et actualiser au cours de sa vie : son jumeau digital.



- 1 <http://web.stanford.edu/group/sacl/workshop/IWSHM2019/call4paper.html>
- 2 Personalized medicine: Time for one-person trials. N.J. Schork. *Nature*. 520: 609-611 (2015)
- 3 <https://www.digitwins.org>
- 4 Merging Physics, Big Data Analytics and Simulation for the Next-Generation Digital Twins. Stein Ove Erikstad, NTNU and SAP, Trondheim/Norway
- 5 <https://home.cern/science/physics/standard-model>
- 6 <https://home.cern/fr/news/press-release/cern/atlas-and-cms-experiments-shed-light-higgs-properties>
- 7 Spear et al. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends in Molecular Medicine*. 7: 201-204 (2001)
- 8 Paving the way for personalized medicine. FDA's role in a new era of medical product development. 2013. <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/10/10-28-13-Personalized-Medicine.pdf>
- 9 Anatomy and Physiology of Multiscale Modeling and Simulation in Systems Medicine. Mizeranschi A. et al. *Methods Mol. Biol.* 1386: 375-404 (2016)
- 10 <https://www.genome.gov/27541954/dna-sequencing-costs-data/>
- 11 A partir d'un prélèvement de sang, ou d'une biopsie : génome, protéome, épigénome, métabolome, métagenome etc.
- 12 <https://www.cnil.fr/fr/quest-ce-que-donnee-de-sante>
- 13 <https://www.elixir-europe.org/about-us>
- 14 Un logiciel d'aide à la décision Clinique est un Medical Device et les phases de développement et de validation sont réglementées (e.g. FDA, EMEA).
- 15 Machine Learning and Prediction in Medicine — Beyond the Peak of Inflated Expectations. Chen JH & Asch SM. *New England Journal of Medicine*. 376: 2507–2509 (2017)
- 16 Towards a European health research and innovation cloud (HRIC). Abeyatti A. et al. *Genome Medicine*. 12:18 (2020).
- 17 Constructing minimal models for complex system dynamics. Barzel B. et al. *Nature Communications*. 6 : 7186 (2015)
- 18 Efficient Parameter Estimation Enables the Prediction of Drug Response Using a Mechanistic Pan-Cancer Pathway Model. Fröhlich F. et al. *Cell Systems*. 7: 567-579 (2018)
- 19 Discrete dynamic network modeling of oncogenic signaling: Mechanistic insights for personalized treatment of cancer. Zañudo JGT et al. *Current Opinion in Systems Biology*. 9: 1-10 (2018)
- 20 New machine-learning technologies for computer-aided diagnosis. Lynch CJ & Liston C. *Nature Medicine*. 24: 1304–1305 (2018)
- 21 Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. De Fauw J. et al. *Nature Medicine*. 24: 1342-1350 (2018)
- 22 From Medical Imaging to the Digital Patient. <https://www.college-de-france.fr/site/nicholas-ayache/inaugural-lecture-2014-04-10-18h00.htm>
- 23 Integrating network reconstruction with mechanistic modeling to predict cancer therapies. Halasz et al. *Science Signaling*. 9 : ra114 (2016)
- 24 Generation of genome scale metabolic reconstruction for 773 members of the human gut microbia. Magnúsdóttir S. et al. *Nature Biotechnology*. 35: 81ff (2016)
- 25 Epigenetic therapy in immune-oncology. Jones P.A. et al. *Nature Reviews Cancer* (2019) <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0109-9>
- 26 The Impact of External Factors on the Epigenome: In Utero and over Lifetime. *Biomed. Res. Int.* 2016: 2568635 (2016)
- 27 Avec plus de 28 systèmes de santé en Europe, le déploiement de modèles de jumeaux numériques en santé et le partage des données de santé entre états membres reste un grand challenge.
- 28 European medical device regulation and relevant classification schemes. European Medical Devices Directive (MDD) 93/42/EEC
- 29 Artificial Intelligence and the Augmentation of Health Care Decision-Making. Davenport TH & Glover WJ. *New England Journal of medicine catalyst*. 2018. <https://catalyst.nejm.org/ai-technologies-augmentation-healthcare-decisions/>



© orodenkoff- adobe.stock.com



## Vingt-deux nouveaux membres élus à l'Académie des sciences

L'Académie des sciences a élu en décembre 2019 puis mars 2020 22 nouveaux membres. Elle s'adapte ainsi au rythme soutenu des avancées de la science et s'assure une couverture la plus large possible de l'ensemble des domaines scientifiques, y compris les plus émergents. La pluridisciplinarité de ses membres nourrit la richesse des débats et travaux au sein de ses groupes et comités.

### SECTION DE MATHÉMATIQUE



**Nalini  
ANANTHARAMAN**

Professeure à l'Institut de recherche mathématique avancée IRMA (CNRS/Université de Strasbourg)

©Noel Tovia Matoff



**Mireille  
BOUSQUET-MÉLOU**

Directrice de recherche CNRS au Laboratoire Bordelais de Recherche en Informatique LaBRI (CNRS/Université de Bordeaux/Bordeaux INP)

©DR

### SECTION DE PHYSIQUE



**Jacqueline  
BLOCH**

Directrice de recherche CNRS au Centre de nanosciences et de nanotechnologies C2N (CNRS/Université Paris-Sud – Université Paris-Saclay)

©DR



**Denis  
GRATIAS**

Directeur de recherche CNRS émérite à l'Institut de recherche de chimie Paris

©Philippe Devernay/MENJ

### SECTION DES SCIENCES MÉCANIQUES ET INFORMATIQUES



**Francis  
BACH**

Directeur de recherche Inria et membre du département d'informatique de l'École normale supérieure-PSL, Professeur attaché à l'ENS-PSL, responsable de l'équipe-projet Sierra au Département d'informatique de l'ENS-PSL (École normale supérieure-PSL/CNRS/Inria).

Élu au titre du poste thématique « Masses de données, apprentissage-machine et intelligence artificielle ».

©Didier Goupy



**Marie-Paule  
CANI**

Professeure à l'École polytechnique, chercheuse au Laboratoire d'informatique (LIX – CNRS/École polytechnique)

©Valérie Godard



**Vincent  
HAYWARD**

Professeur à Sorbonne Université,  
Institut des systèmes intelligents et de  
robotique (CNRS/Sorbonne Université)

©DR



**Claire  
MATHIEU**

Directrice de recherche CNRS à  
l'Institut de recherche en informatique  
fondamentale IRIF (CNRS/Université  
de Paris)

©DR



**Thierry  
POINSOT**

Directeur de recherche CNRS à l'Institut  
de mécanique des fluides de Toulouse  
IMFT (CNRS/Université Toulouse III-  
Paul Sabatier/Toulouse INP)

©DR



**Nicolas  
MOËS**

Professeur des Universités à l'École  
Centrale de Nantes, Institut de  
recherche en génie civil et mécanique  
(CNRS/École Centrale de Nantes/  
Université de Nantes)

Vincent Jacques  
Photographe

Élu au titre du poste thématique  
« Grands calculs numériques scienti-  
fiques ».

## SECTION DES SCIENCES DE L'UNIVERS



**Philippe  
CIAÏ**

Directeur de recherche au CEA,  
Laboratoire des sciences du climat et de  
l'environnement LSCE (CNRS/CEA/  
CEA, UVSQ - Université Paris-Saclay),  
Institut Pierre Simon Laplace

©DR



**Michel  
CAMPILLO**

Professeur à l'Université Grenoble  
Alpes, Institut des sciences de la Terre  
(Université Grenoble Alpes/CNRS/  
IRD/Université Savoie Mont Blanc,  
Université Gustave Eiffel)

©DR



**Nathalie  
PALANQUE-DELABROUILLE**

Directrice de recherche à l'Institut de  
recherche sur les lois fondamentales de  
l'univers (CEA).

Élue au titre du poste thématique  
« Cosmologie expérimentale ».

©DR

## SECTION DE CHIMIE



**Didier  
ASTRUC**

Professeur émérite à l'Université de  
Bordeaux (Université de Bordeaux/  
CNRS/Bordeaux INP)

©DR



**Patrice  
SIMON**

Professeur à l'Université Toulouse III –  
Paul Sabatier, directeur adjoint du  
Réseau sur le stockage électrochimique  
de l'énergie (RS2E) du CNRS,  
chercheur au CIRIMAT (CNRS/  
Toulouse INP/Université Toulouse III –  
Paul Sabatier)

©DR

## SECTION DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE, GÉNOMIQUE



**Anne  
HOUDUSSE JUILÉ**

Directrice de recherche au CNRS, responsable de l'équipe Motilité structurale du laboratoire Biologie cellulaire et cancer (CNRS/Institut Curie)

©Didier Goupy



**Pierre  
LÉOPOLD**

Directeur de recherche à l'Inserm, directeur de l'unité Génétique et biologie du développement à l'Institut Curie (Inserm/CNRS/Institut Curie)

©DR

## SECTION DE BIOLOGIE INTÉGRATIVE



**Isabelle  
CHUINE**

Directrice de recherche CNRS au Centre d'écologie fonctionnelle et évolutive (CNRS/Université de Montpellier/ Université Paul-Valéry Montpellier 3/ École pratique des Hautes Études, IRD). Éluë au titre du poste Écosystèmes, biodiversité et environnement, changement climatique et conséquences

CNRS / A. Lieuvin



**Olivier  
GASCUEL**

Directeur de recherche CNRS, directeur du département de Biologie computationnelle de l'Institut Pasteur

©Inria/G. Scagnelli



**Tatiana  
GIRAUD**

Directrice de recherche au CNRS, professeure à l'École Polytechnique, directrice adjointe du laboratoire Écologie, Systématique et Évolution (Université Paris-Saclay/CNRS/AgroParisTech)

©Arfotosweb

## SECTION DE BIOLOGIE HUMAINE ET SCIENCES MÉDICALES



**Corinne  
ANTIGNAC**

PU-PH université Paris-Descartes/ Université de Paris, praticienne hospitalière AP-HP, chercheuse dans l'unité U1163 Inserm/Imagine

©DR



**Lluís  
QUINTANA-MURCI**

Professeur à l'Institut Pasteur, responsable de l'unité de Génétique évolutive humaine (CNRS/Institut Pasteur), Professeur au Collège de France.

©Patrick Imbert/Collège de France



Les académiciens sont élus à vie, à l'issue d'un processus d'élection rigoureux en plusieurs étapes s'échelonnant sur presque une année, dont le résultat est ratifié par décret officiel du Président de la République.

En début d'année civile, l'Académie décide de l'ouverture éventuelle d'une session d'élection. Elle fixe le nombre total des sièges à pourvoir, ainsi que leur répartition par section et/ou par intitulé. La moitié au moins de ces sièges doit être réservée à des candidats âgés de moins de 55 ans au 1<sup>er</sup> janvier de l'année d'élection.

On ne se porte pas candidat à l'Académie des sciences. Les candidatures ne peuvent être proposées que par des membres de l'Académie, au sein des sections disciplinaires, qui effectuent un premier vote pour présenter une liste restreinte de candidats.

Une « commission électorale » arrête la liste finale des candidats à chaque poste et les affecte à une « commission de mise en lignes », qui sera chargée de les classer. Dans l'esprit d'interdisciplinarité cher à l'Académie des sciences, ces commissions sont constituées de membres des sections relevant du domaine de chaque poste, mais également d'autres disciplines. Le président de chaque commission est issu d'une section différente de la thématique du poste ouvert. Il ne prend pas part au vote, garantit l'impartialité du débat et l'égalité de traitement des candidats.

Chaque candidat est présenté à la commission de mise en lignes par son « présentateur », qui le défend, et par un rapporteur, qui n'a pas de liens de travail avec lui, et donne un éclairage plus distancié.

Après délibération, chaque commission de mise en lignes inscrit en « première ligne » la personnalité ayant obtenu la majorité des suffrages ; puis elle vote à nouveau pour identifier le candidat qui sera présenté « en seconde ligne ».

Les propositions des commissions sont présentées en « comité secret » (séance plénière). Les élections peuvent ensuite avoir lieu. Pour chaque poste, le membre élu est celui qui a obtenu la majorité absolue des votes.

Les résultats d'une session d'élection sont proposés à l'approbation du Président de la République.

Les nouveaux membres sont définitivement nommés dès la publication du décret au journal officiel.

Chaque membre s'inscrit ensuite dans la section de son choix.



## La science au cœur du G7 2019



L'année 2019 a été marquée par la présidence de la France au G7. En qualité d'académie du pays organisateur du sommet, il est revenu à l'Académie des sciences de piloter une réflexion commune, avec ses homologues (Allemagne, Canada, États-Unis, Italie, Japon, et Royaume-Uni) autour de thèmes scientifiques d'actualité, devant permettre d'attirer l'attention des gouvernants sur ces enjeux prioritaires. Sur proposition de l'Académie, trois thèmes ont été discutés : sciences et confiance, intelligence artificielle dans la société et science citoyenne à l'ère de l'Internet. Après avoir reçu

52

les six académies en mars 2019 à la fondation Del Duca pour cette réflexion préparatoire, l'Académie a, en juin, organisé une rencontre avec un panel d'une quarantaine de dirigeants de grandes entreprises – Thales, Pfizer, Accor Hotels, La Poste, Parrot, PSA, Bolloré, ... – pour échanger sur ces trois sujets. Ces travaux et ces discussions fructueuses ont permis d'élaborer trois déclarations assorties de recommandations, remises aux dirigeants des pays membres en amont du sommet, qui s'est tenu à Biarritz en août 2019.



©Simon Cassanas-Académie des sciences

“ La science a bouleversé toutes les sociétés, de tout temps. Mais c'est encore plus vrai à notre époque. La science et la technologie qui accompagnent la science prennent une place considérable dans la vie de nos concitoyens. Ces connaissances font par exemple avancer notre manière de vivre, mais elles posent parallèlement des problèmes de fond que nous devons prendre en compte. Notre travail est de repérer, d'anticiper les conséquences de nos découvertes, des innovations technologiques, et de leur retentissement au niveau de la société en général. Il est essentiel qu'il y ait une réflexion internationale portée à la connaissance des chefs du gouvernement. ”



**Pierre Corvol, Président de l'Académie des sciences**

La réunion « G7 science » 2019 s'est tenue à l'invitation de l'Académie des sciences en mars 2019 à la fondation Del Duca (Paris IX<sup>e</sup>).



En tribune, Cédric Villani, membre de l'Académie des sciences, entouré de Sébastien Candel et de Pierre Corvol, président de l'Académie des sciences.



©Simon Cassanas-Académie des sciences

## Colloques et séances

### Rencontre mondiale Patrimoines, Sciences et Technologies 13-16 février 2019 - Auditorium André et Liliane Bettencourt

L'Institut de France a accueilli la Rencontre mondiale Patrimoines, Sciences et Technologies du 13 au 16 février 2019. Un colloque scientifique et une journée ouverte à tous ont ainsi fait dialoguer et échanger acteurs scientifiques, culturels et économiques autour des problématiques d'étude et de conservation du patrimoine, mais également des enjeux économiques, sociaux et politiques qui émergent dans un domaine en pleine mutation. Plusieurs ateliers satellites en Île-de-France ont également été organisés. Près de 2 000 personnes ont participé à l'ensemble de l'événement. A l'issue de celui-ci, une déclaration solennelle a été signée, afin d'appeler à l'action pour mobiliser les savoirs en vue d'améliorer la connaissance, la préservation et la valorisation des patrimoines culturels et naturels, au service du développement durable.



©Simon Cassanas-Académie des sciences



©Simon Cassanas-Académie des sciences

## Colloque « Insectes : amis, ennemis et modèles »

12-14 mars 2019 – Auditorium André et Liliane Bettencourt

**INSTITUT DE FRANCE**  
Académie des sciences

**GRANDE CONFÉRENCE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES**

**Insectes : amis, ennemis et modèles**  
Paris, du 12 au 14 mars 2019

**CONFÉRENCES D'OUVERTURE**  
Markus AFFOLTER (Université de Biele, Suisse)  
Hugo BELLEN (Howard Hughes Medical Institut, États-Unis)

**INTERVENANTS**  
Ian Thomas BALDWIN (Max Planck Institut für Chemical Ecology, Allemagne)  
Philippe BASTIN (Institut Pasteur, France)  
Xavier BELLES (Institut de Biologie Evolutive, Espagne)  
Rod DILLON (Université de Lancaster, Royaume-Uni)  
Angela F. DOUTGLAS (Université Cornell, États-Unis)  
Marilena ELIAS (CNRS, Muséum national d'Histoire naturelle, France)  
Anne-Bella FALLOUX (Institut Pasteur, France)  
Philippe GRANDCOLAS (CNRS, Muséum national d'Histoire naturelle, France)

**COMITÉ D'ORGANISATION**  
Organisation: Pascale COSSART (Académie des sciences, France), Jules HOFFMANN (Académie des sciences, France)  
Co-organisations: Philippe GRANDCOLAS (CNRS, Muséum national d'Histoire naturelle, France), Jean-Luc IMLER (Université de Strasbourg, France)

**CONFÉRENCES DE CLÔTURE**  
Marcel DICKE (Humboldt University Research, République tchèque)  
Joan VAN BAAREN (Université de Rennes, France)

Des posters et des conférences présentations seront sélectionnés à partir de résumés (200 mots) à envoyer à: colloques@academie-sciences.fr  
Date limite: 20 janvier 2019

Entrée libre, inscription obligatoire - [www.academie-sciences.fr](http://www.academie-sciences.fr)

Avec plus d'un million d'espèces connues, les insectes dominent notre monde et sont, pour les scientifiques, un formidable objet d'étude. Vecteurs de maladies, ils sont ainsi chaque année responsables de plus de morts que tous les conflits armés. Mais pollinisateurs de nos cultures, ils sont indispensables à la production de notre nourriture. Ils tiennent également un rôle clé dans les cycles de la matière ou le maintien des populations de vertébrés, et sont, au laboratoire, des modèles biologiques incontournables. En mars 2019, c'est à ces animaux passionnants que l'Académie a choisi de consacrer sa première Grande conférence. Depuis leurs relations avec l'environnement jusqu'à leur utilisation dans le domaine biomédical, cette rencontre a ainsi abordé, à travers les exposés d'experts reconnus, les sujets-clés de la biologie des insectes, une science d'avenir, qui se développe et se réinvente !

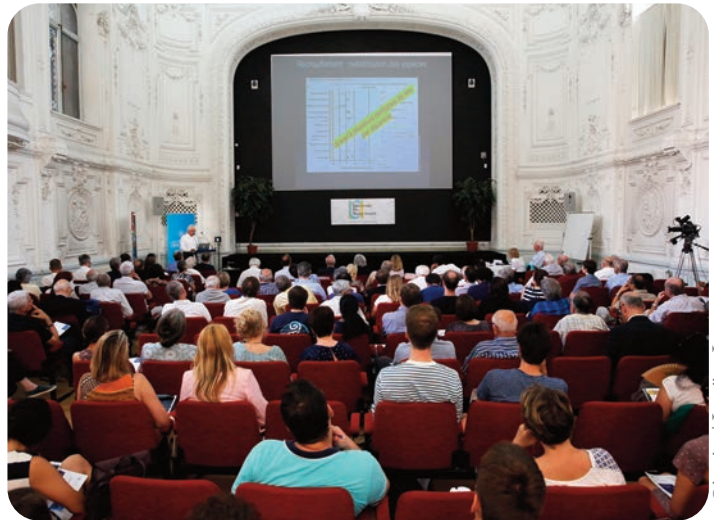


Le comité d'organisation du colloque (de gauche à droite) : Pascale Cossart et Jules Hoffmann (organisateurs), de l'Académie des sciences, Jean-Luc Imler (Université de Strasbourg) et Philippe Grandcolas (CNRS et Muséum national d'Histoire naturelle), co-organisateurs.



## Des rendez-vous privilégiés en région juin 2019 et février 2020

L'Académie des sciences a tenu, en juin 2019 à Nice, puis à Lyon en février 2020, les deux premières éditions de sa nouvelle initiative intitulée « L'Académie en région ». Ces rendez-vous prennent la forme de rencontres et de conférences organisées sur plusieurs journées, pouvant s'adresser à la communauté scientifique pour certains, ou à un large public pour d'autres. L'initiative vise à valoriser les liens entre l'Académie et les structures de recherche et universitaires locales, en mettant à l'honneur les talents en région, en particulier les membres de l'Académie. C'est également une chance pour l'Académie de venir à la rencontre du public, dans un contexte différent de celui des séances parisiennes traditionnelles.



©inria / Loëiza Jacq

L'événement à Nice a été organisé en étroite partenariat avec Inria et Université Côte d'Azur, avec le soutien de la ville de Nice. Il a pu mettre en lumière ce territoire à l'activité scientifique intense de très haut niveau international, à la fois académique et industrielle, dont témoigne par exemple la remarquable dynamique autour de la recherche et la formation à travers l'Idex UCA Jedi et la labellisation du 3IA Côte d'Azur. L'Académie des sciences est très heureuse, à travers ces deux journées, d'avoir contribué à mettre en lumière la place d'excellence qu'occupe Lyon en matière de science, et notamment son rang de deuxième pôle de recherche et d'enseignement supérieur en France.

Les deux journées à Lyon ont quant à elles été co-portées avec l'ENS de Lyon, le musée des Confluences, l'Académie des sciences, Belles-Lettres et Arts de Lyon et le musée Ampère. Elles ont souligné la place d'excellence qu'occupe Lyon en matière de science, et notamment son rang de deuxième pôle de recherche et d'enseignement supérieur en France.

Prochain rendez-vous à Marseille en 2021 !



©DR

## Colloque « Droits humains et éducation scientifique »

11 septembre 2019

©Rawpixel Ltd-stock.adobe.com



L'année 2018 a marqué le 70<sup>e</sup> anniversaire de la Déclaration universelle des droits de l'Homme, proclamée en 1948 par les Nations Unies. Elle a également été l'occasion d'en dresser un bilan mitigé : ces droits sont-ils aujourd'hui respectés dans le monde ? Dans le domaine, la science, rare espace de consensus universel, a son rôle à jouer. L'éducation scientifique offre en effet les moyens de sensibiliser un large public, dès le plus jeune âge, à la lutte contre les discriminations de toutes natures, races, genres, religions... Les comités des Droits humains de l'Académie des sciences et de l'Académie

allemande des sciences (Leopoldina) ont choisi de mettre ce sujet sensible en lumière, en organisant le 11 septembre 2019, à l'Institut de France, un colloque intitulé « Droits humains et éducation scientifique ». L'événement, ouvert à tous, a bénéficié de la présence de Lilian Thuram, président de la Fondation Education contre le racisme, pour l'égalité.



©German national Academy of Sciences Leopoldina

## Colloque « Face au changement climatique, le champ des possibles »

28-29 janvier 2020 – Auditorium André et Liliane Bettencourt

Premier grand événement de l'année 2020 pour l'Académie, le colloque "Face au changement climatique, le champ des possibles" s'est tenu dans le grand auditorium André et Liliane Bettencourt, les 28 et 29 janvier 2020. Ouverte à tous, cette conférence était conçue comme une tribune aux experts du domaine, pour remettre la science au cœur du débat et apporter, de manière factuelle et dépassionnée, matière à réflexion sur les enjeux scientifiques, politiques, éthiques et sociétaux de la question du réchauffement climatique. Comment peut-on désormais mettre en œuvre des solutions rationnelles et efficaces dans un esprit solidaire au niveau individuel comme au niveau international ?

La complexité de cette tâche grandit avec le temps et elle impose de définir un monde nouveau, en rassemblant citoyens, chercheurs, ingénieurs, économistes, enseignants et responsables politiques.

L'intégralité du colloque est disponible en vidéo sur le site de l'Académie des sciences : <https://bit.ly/39dtrGP>



©Simon Cassanas-Académie des sciences

## FACE AU CHANGEMENT CLIMATIQUE, LE CHAMP DES POSSIBLES

Colloque de l'Académie des sciences  
28-29 janvier 2020



@ittipol-stock.adobe.com

## Avis et recommandations

### Nouvel appel « L'enfant, l'adolescent, la famille et les écrans » avril 2019



©patrick-stock.adobe.com

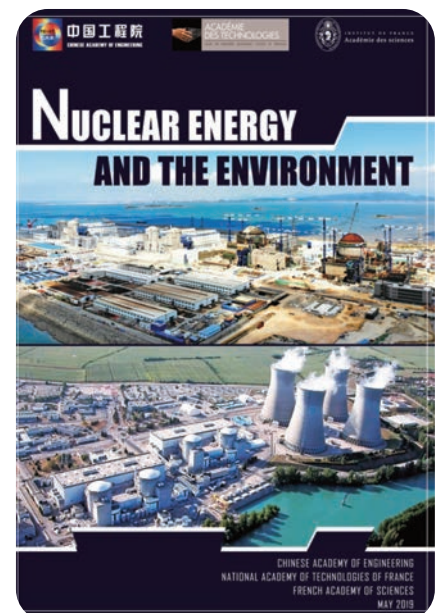
Dans un appel rendu public le 9 avril 2019, l'Académie des sciences, l'Académie nationale de médecine et l'Académie des technologies ont appelé à une vigilance raisonnée sur les technologies numériques. Faisant suite à un premier avis publié en 2013, ce document fait le point, avec six ans de recul supplémentaires, sur les risques de l'usage des écrans par l'enfant et les adolescents, mais également sur ses apports en termes d'éducation et de culture notamment. Il aborde les aspects de l'addiction comportementale, notamment chez les adolescents, de la vulnérabilité sociale, du

risque développemental pour les jeunes enfants et des conséquences médicales (troubles du sommeil, pathologies de la rétine...). Ce document est assorti de recommandations spécifiques à l'intention des parents, du corps enseignant, des pouvoirs publics, des institutions de recherche et des éditeurs de produits numériques.

59

### Nuclear Energy and the Environment mai 2019

Après un premier rapport, publié en août 2017 conjointement avec l'Académie des technologies et l'Académie chinoise d'ingénierie (CAE) sur les questions liées à l'énergie nucléaire, l'Académie des sciences a émis en mai 2019 un second opus. Alors que la première étude couvrait de nombreux aspects de l'énergie nucléaire et proposait des recommandations essentiellement techniques sur les orientations futures, ce second volet a notamment approfondi les questions environnementales, enjeux d'importance pour les trois académies. Celles-ci ont ainsi décidé de concentrer l'effort commun sur les impacts environnementaux de l'énergie nucléaire en situation normale et accidentelle, y compris sur les déchets, et de fournir une analyse complète de ces questions qui sont similaires en France et en Chine.



©DR



©DR

entre ces structures. Depuis octobre 2018, quatre de ces rencontres ont pu être tenues, sur les thèmes de la programmation pluriannuelle de l'énergie, l'ingénierie du génome, la cybersécurité, la recherche participative et hors murs et dernièrement, en février 2020, la robotique en France.

En 2018, l'Académie des sciences a lancé, avec l'Académie nationale de médecine, un nouveau cycle de rencontres privilégiées avec l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST). Ces rendez-vous, qui visent à rapprocher le monde politique et le monde scientifique, font suite à un programme de parrainage

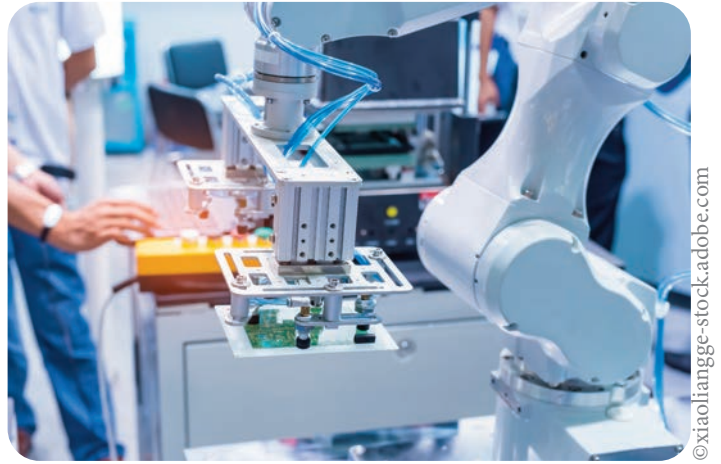
## Pour une gestion responsable et raisonnée des matières et déchets radioactifs juin 2019

Prenant part à la réflexion générale dans le cadre du débat public Plan national de gestion des matières et déchets radioactifs, tenu du 17 avril au 25 septembre 2019, l'Académie des sciences et l'Académie des technologies ont apporté leur contribution en rédigeant un Cahier d'acteur. Ce document traite du devenir des déchets produits et à produire du parc nucléaire français et propose des pistes de réflexion. Les académies rappellent dans ce document la robustesse du projet Cigéo, prévoyant le stockage géologique profond sur le site de Bure (Meuse, Haute Marne) des déchets de haute et moyenne activité à vie longue. Elles recommandent sa mise en œuvre dès 2020. Par ailleurs, considérant que le recyclage des matières valorisables (uranium et plutonium) est un objectif majeur pour pérenniser l'économie circulaire, les deux académies recommandent le déploiement anticipé de réacteurs à neutrons rapides, aptes à garantir un multirecyclage complet. Le rapport pointe enfin l'incohérence de la politique actuelle de gestion des déchets de très faible activité. Celle-ci doit être revue, notamment en répondant mieux au critère d'optimisation du code de l'environnement.



## La loi que la recherche française mérite juillet 2019

En janvier 2019, le Premier Ministre a annoncé une loi de programmation pluriannuelle sur la recherche pour 2020. Sous la responsabilité du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, des groupes de travail ont été mis en place, et un appel à propositions, à réflexions et à suggestions a été lancé à l'ensemble de la communauté scientifique. L'Académie a rendu un rapport sur le sujet, et y énonce plusieurs recommandations majeures, concernant le financement, le recrutement et le transfert de technologies, en insistant sur le fait « qu'aucun redressement ne se fera sans une augmentation significative et rapide du budget de la recherche ». Dans une tribune publiée sur le site de l'Académie et dans le quotidien Les Echos en août, les deux Secrétaires perpétuels considèrent cette loi comme « une opportunité à saisir pour redonner à la France une attractivité et une production scientifique au plus haut niveau ».



©xiaoliangge-stock.adobe.com

## La mécanique du futur et la recherche en sciences mécaniques juillet 2019



©DR

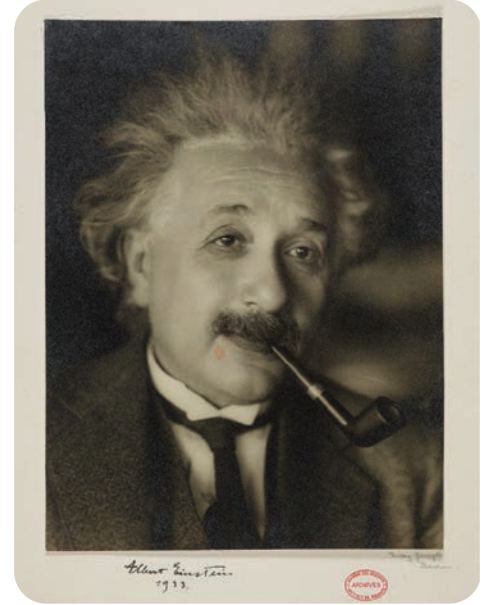
À l'ère du numérique, des données massives et de ciseaux génétiques, les progrès des sciences mécaniques pourraient paraître moins nécessaires, et les connaissances suffisantes. Pourtant, la discipline a encore de nombreux défis à relever, notamment avec les nouvelles possibilités offertes par le développement du numérique.

Ces réflexions ont été concrétisées en novembre 2019 sous la forme d'un rapport rédigé dans le cadre d'un groupe de travail de l'Académie des sciences et du Haut Comité Mécanique. Ce document réaffirme l'importance de la mécanique et des sciences mécaniques, décrit à grands traits les évolutions récentes et les champs de recherche émergents et insiste sur la nécessité de consolider la recherche dans ce domaine. Il souligne l'intérêt d'engager une véritable dynamique et de convaincre les décideurs de développer la recherche et la formation dans les sciences mécaniques. Les sciences mécaniques pourraient ainsi être à même de continuer à jouer un rôle majeur en tant que source d'innovations pour dans le secteur industriel importants, mais

également comme source de solutions pour les grands défis sociétaux, économiques et scientifiques de notre époque.

## L'Académie des sciences partenaire de Google Arts et Culture

Le 6 mars 2019, Google Arts & Culture a lancé, lors d'une conférence de presse organisée à l'Académie des sciences, son projet "Once Upon A Try : histoires d'inventions et de découvertes". Avec près de 350 expositions numériques, 200 visites virtuelles de lieux historiques et 200000 documents numérisés parfois inédits, il s'agit de la plus grande collection en ligne de documents sur l'histoire des sciences et des technologies. L'Académie des sciences est fière d'être partie prenante de ce projet, aux côtés des 110 institutions partenaires, dont 12 en France. Elle révèle à cette occasion des pièces d'archives jusqu'alors inédites, montrant la correspondance d'Albert Einstein avec d'autres grands scientifiques de l'époque.



Dans les locaux du Lab de Google Arts & Culture, numérisation du portrait d'Einstein peint par Max Wulfart, conservé dans les collections de l'Académie des sciences.







INSTITUT DE FRANCE  
Académie des sciences

**Directrice de la publication**

Pascale Cossart

**Rédactrice en chef**

Marion Doucet

**Conception graphique**

Aurore Lopez

**Impression**

Boudard Imprimeur - Mai 2020

ISSN 2102-5398

Académie des sciences

23 quai de Conti - 75006 Paris

[www.academie-sciences.fr](http://www.academie-sciences.fr)

@AcadSciences

