



LA

LETTRE

DE

CHERCHEURS

TOUJOURS

(Nouvelle série, N° 12)

Jun 2009

SOMMAIRE

COMPTE RENDU DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2009	2
RÉSUMÉS DES CONFÉRENCES-DÉBATS 2008	
Le programme "Apprentis Chercheurs"	
Ali SAÏB	3
Les thérapies ciblées en cancérologie	
Louise HAREL	4
Michel MARTY	5
Science, technologie et économie en Chine	
Zhiqing ZHANG	6 + 7
François GIPOULOUX	6 + 8
Science et Société : diffusion et perception	
Jean-Pierre ALIX et Dominique LEGLU	9
Secrets des pôles	
Gérard JUGIE et Marc LÉBOUVIER	9
Géopolitique de l'eau	
Ghislain de MARSILY et Jacques LABRE	10
Quoi de neuf en Diabétologie ? Nouvelles Thérapies	
Patrick VEXIAU	11
Bertrand DUVILLIÉ	14
VISITES 2008	
Visite écologique à Paris	15
MANIFESTATIONS 2009	
CONFÉRENCES-DÉBATS	16
VISITES	16

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

L'assemblée générale pour l'année 2008 s'est tenue le mardi 13 janvier 2009 au siège parisien de l'Association, dans les locaux de l'INSERM, rue Wilhem.

Pierre Vermeulin en a présidé la séance. Il a d'emblée souligné certains aspects de son rapport moral publié dans la dernière Lettre de Chercheurs Toujours (N° 11, de décembre 2008).

Il a en particulier souhaité que, dans le contexte de crise que subit la recherche française, puisse s'instaurer une véritable réflexion au sein de notre association. Pour faciliter nos échanges, une table ronde devrait être prochainement organisée avec les principaux acteurs concernés ("Sauvons La Recherche", SLR, universitaires...).

Tout en regrettant que notre activité pour les pays en voie de développement ne se résume actuellement qu'à une aide à l'évaluation de programmes de recherche en Tunisie, Pierre Vermeulin a insisté sur la qualité de l'investissement de tous ceux qui participent aux travaux de coordination et d'animation du conseil d'administration et sur l'excellence des conférences-débats organisées par la commission sciences et société.

Suite à sa récente disparition, l'importance et la place de Stéphane Korach dans l'histoire de Chercheurs

Toujours ont été rappelées et nous nous sommes chacun exprimé pour raconter pourquoi cet ami nous manque et restera présent dans notre mémoire.

Après le rapport de Rodica Ravier sur la bonne progression de la fréquentation et de la diversité des conférences-débats, Christiane de Vaux Saint Cyr et Michel Lelart ont été par contre plus mesurés sur l'évolution des ressources financières de l'association. En effet, les nouvelles adhésions ne compensent pas la disparition des anciennes.

L'assemblée générale a adopté à l'unanimité les rapports moral et financier et procédé au renouvellement du conseil d'administration qui a été également réélu à l'unanimité des présents (voir sa composition dans le N° 11, décembre 2008, de La Lettre de Chercheurs Toujours).

En final nous avons assisté à une conférence-gustative sur "Vin et santé" que nous a donnée Philippe Catz, œnologue, invité par Marie-Françoise Merck.

Après des échanges sur la chance que nous avons en France avec le "French-paradox" et la qualité de nos vignobles, nous avons apprécié la dégustation de différents vins qui nous étaient offerts et qui étaient accompagnés de fromages du terroir.

<p>Nous venons d'apprendre le décès du Professeur Jean Dausset, prix Nobel, qui avait accepté d'être notre Président d'honneur. C'est une grande perte pour nous, pour la Science et pour ses proches. Nous leur exprimons ici la gratitude pour son action et notre profonde tristesse.</p>
--

RÉSUMÉS DES CONFÉRENCES-DÉBATS 2008

15 janvier

LES APPRENTIS-CHERCHEURS une action efficace et collective

Ali SAÏB

Chercheur INSERM, Professeur au CNAM.

Les nombreuses enquêtes effectuées ces dernières années montrent un clair désintéressement des étudiants vis-à-vis des filières scientifiques et plus précisément vis-à-vis des cursus longs. Les raisons de cette tendance, qui touche toute l'Europe, sont en grande partie liées au fossé qui ne cesse de se creuser entre la communauté scientifique et la société civile. Alors que notre vie quotidienne est de plus en plus rythmée par l'apparition de nouvelles technologies, de nouvelles découvertes scientifiques, qui soulèvent nécessairement des débats passionnés telle la question des OGM ou celle de la procréation assistée, le grand public n'est plus à même d'y prendre part, conduisant à un sentiment d'inquiétude concernant le savoir scientifique. La maîtrise par le plus grand nombre d'un minimum de culture scientifique est décisive non seulement pour éviter les écueils d'une fausse information, mais également pour un meilleur équilibre entre la société civile et les scientifiques.

Ce constat a fait l'objet d'un premier rapport parlementaire diligenté par M. Pierre Laffitte en 2003 (<http://www.senat.fr/rap/r02-392/r02-392.html>). Celui-ci expose les carences de notre système éducatif et culturel en terme de diffusion de la culture scientifique et invite le Ministère de la Culture à travailler de concert avec les Ministères de la Recherche et de l'Éducation Nationale pour considérer la culture scientifique, technique et industrielle, comme une des composantes de la culture au sens large et faire de celle-ci une priorité nationale. La mission insiste sur le rôle crucial du système scolaire, car son succès ou son échec à susciter l'intérêt ou à dispenser les connaissances de base, conditionne largement les autres voies de diffusion de la culture scientifique. Plus récemment, le rapport Rocard publié en 2007 sur l'enseignement des sciences, indique clairement qu'une approche radicalement

nouvelle est nécessaire si nous voulons enrayer le déclin de l'intérêt des écoliers européens pour les sciences (<http://www.eurosfaire.prd.fr/7pc/bibliotheque/consulter.php?id=535>).

"Stimuler l'intérêt des jeunes pour les sciences et les technologies est indispensable si l'Europe souhaite que son avenir soit basé sur le meilleur usage des connaissances" a commenté le commissaire Potocnik. "Attirer plus de jeunes dans les matières scientifiques et technologiques, et en particulier les filles qui sont sous-représentées dans la plupart des pays européens, est devenu un objectif partagé au niveau européen" a ajouté le commissaire Jan Figel.

Paradoxalement, l'image de la recherche n'a cessé de s'améliorer au fil des ans, même si le grand public perçoit le monde de la recherche comme hermétique et s'interroge sur le bien-fondé des experts scientifiques sur les questions importantes de société. A la suite du colloque « Science et Société », organisé au CNAM par la SOFRES et l'Usine Nouvelle en 2001, une solution à ce problème a été proposée : mieux faire connaître la science et la recherche aux plus jeunes. L'action « La Main à la Patte », initiée par le Prix Nobel Georges Charpak (action ciblant les écoles primaires) et la Fête de la Science s'inscrivent dans cette dynamique.

Le projet « Apprentis-Chercheurs » que nous proposons l'est également. Il s'agit de permettre à des collégiens/lycéens (en classes de 3ème et de 1ère) de rencontrer et de travailler avec des chercheurs au cours de l'année scolaire dans le cadre du laboratoire.

L'action "Apprentis-Chercheurs" comporte plusieurs points :

1. les chercheurs interviennent en début d'année scolaire dans la classe pour présenter les métiers de la recherche (privée, publique, chercheur, technicien...)

2. Afin de participer à l'action Apprentis-Chercheurs, une lettre de motivation est demandée aux élèves
3. Les élèves sélectionnés sont alors accueillis dans les laboratoires à raison d'un après-midi par mois. Encadrés par le chercheur, un élève de 3ème et un élève de 1ère travaillent sur un sujet de recherche en accord avec le programme scolaire
4. L'élève tient à jour un cahier de laboratoire (fourni par l'organisme d'accueil) qui retrace les différentes expériences qu'il aura menées ou suivies
5. L'élève présente ses travaux lors du congrès des Apprentis-Chercheurs, organisé en fin d'année au sein de l'Institut de recherche. Il lui sera décerné un Diplôme d'Initiation à la Recherche par le Directeur de l'Institut
6. Cette action s'inscrit sur le long terme : les élèves pourront garder contact avec les chercheurs, instaurant un tutorat à long terme. Le succès de l'action Apprentis-Chercheurs est basé sur une réelle collaboration efficace entre les chercheurs, les professeurs de SVT des établissements scolaires et les élèves.

Le projet a débuté à la rentrée 2004 au sein de l'Institut Universitaire d'Hématologie à l'Hôpital Saint-Louis à Paris en partenariat avec deux établissements scolaires situés à proximité de l'institut de recherche. Nous accueillons 20 élèves répartis dans 10 laboratoires (INSERM, CNRS, Université Paris 7). L'opération a également débuté à la rentrée 2006 à l'Institut Cochin en partenariat avec le Pr. A. Kahn et à l'Institut des Cordeliers en partenariat avec le Pr. H. Fridman.

Il est amené à s'étendre à d'autres instituts de recherche à Paris et en Province. Ainsi, l'Institut Curie avec le Pr D. Louvard nous

rejoindra à la rentrée 2007. Ce dernier partenariat a été mis en place grâce à des scientifiques de l'Institut Curie mais également avec l'aide de l'Association Chercheurs Toujours (http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr/). Deux autres instituts souhaitent à présent participer à l'opération Apprentis-Chercheurs (Necker, Muséum National d'Histoire Naturelle).

Ce projet a été initié dans un premier temps avec l'aide de chercheurs en biologie et pourra inclure des chercheurs d'autres disciplines scientifiques à moyen terme. Ce projet s'inscrit sur la durée et donnera à l'élève la possibilité de connaître un laboratoire de recherche et les métiers de la recherche, des lieux et des horizons professionnels qui leur sont généralement hermétiques. Par ailleurs, il est également intéressant de faire participer des élèves ayant un bon carnet scolaire avec des élèves en difficulté scolaire, afin de tenter par cette approche une meilleure intégration des ces derniers au sein de l'établissement.

Le projet proposé vise à faire connaître les métiers de la recherche et le monde scientifique aux plus jeunes, mais également à mieux faire connaître l'Institut de recherche et les laboratoires d'accueil dans son environnement pour une meilleure visibilité locale du centre de recherche. Depuis le début de cette action, plus de 150 élèves ont été accueillis dans les laboratoires de recherche.

Cette action s'inscrit dans le cadre de l'Association pour la Promotion des Sciences et de la Recherche, l'Arbre des Connaissances, créée et présidée par le Professeur Ali Saïb Elle est soutenue par les EPST et le Rectorat de Paris.

14 février

LES THÉRAPIES CIBLÉES EN CANCÉROLOGIE

(Modératrice : Rodica RAVIER, Directrice de Recherche honoraire au CNRS)

Les thérapies ciblées en oncologie

Louise HAREL

Directrice de Recherche honoraire au CNRS

Actuellement, les médecins oncologues essayent d'utiliser des thérapies ciblées sur les cellules cancéreuses sans trop affecter les cellules normales.

Comme on le sait, les cancérogènes agissent sur l'ADN de la cellule en provoquant des mutations, un changement dans l'ordre des désoxynucléotides de l'ADN. Si la mutation

porte sur un gène impliqué dans la prolifération cellulaire, un proto-oncogène, il peut devenir ainsi un oncogène (c'est-à-dire qui induit un cancer).

Les nouvelles thérapies sont ciblées en particulier sur les oncogènes puisque ceux-ci se trouvent dans les cellules cancéreuses et pas dans les cellules normales.

Voici quelques exemples :

- La leucémie myéloïde chronique est traitée par un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'oncogène ABL.

- Les tumeurs stromales digestives sont traitées par un anticorps anti-Kit (le kit est un oncogène récepteur de facteur de croissance).

- Les cancers du sein sont traités par un anticorps anti-HER2.

- Les mélanomes sont traités par un anticorps anti-BCL2.

Une autre thérapie est ciblée sur l'angiogénèse ; elle a pour but d'empêcher la formation dans la tumeur de vaisseaux qui sont nécessaires à la croissance de la tumeur.

Innovations dans les traitements médicaux des cancers

Michel MARTY

Professeur à l'Hôpital Universitaire Saint-Louis, Paris
Centre des Innovations Thérapeutiques en Oncologie et Hématologie

Les innovations les plus significatives dans les traitements médicaux des cancers s'inscrivent dans un continuum : caractérisation d'anomalies moléculaires droguables et de leurs rôles dans les cancers, conception et criblage d'agents - grosses molécules extracellulaires du type anticorps ou petites molécules pénétrant dans la cellule -, identification des potentielles tumeurs sensibles par étude de(s) la cible(s), caractérisation de l'activité et des mécanismes de résistance, intégration dans une stratégie thérapeutique et redéfinition des entités clinicobiologiques. L'innovation porte en fait sur toutes ces étapes. Elle n'est avérée que par la définition de nouvelles options thérapeutiques de bénéfice/risque amélioré. On peut prendre l'exemple des inhibiteurs directs (petites molécules) et indirects (anticorps monoclonaux anti-récepteurs) de kinases.

Les kinases - 500 - représentent 1 % à 2 % des protéines codées par le génome humain. Elles catalysent la phosphorylation d'autres protéines, intervenant notamment dans la transduction de signaux vers le noyau. Elles jouent un rôle important en cancérologie - de nombreux proto-oncogènes codent des protéines kinases, notamment des tyrosine-kinases (Abl, kit, EGFR, HER, Flt, erk, JAK...), et sont souvent anormalement actives du fait d'une amplification génique, d'une surexpression de la protéine ou de mutations activatrices. Elles

constituent donc des cibles potentielles faciles à cribler puisque le kinome humain normal est connu.

Plusieurs inhibiteurs monospécifiques (gefitinib, erlotinib) ou multicibles (imatinib, dasatinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib...) sont d'ores et déjà disponibles et permettent de dégager quelques grands principes :

- ils ne sont très actifs que quand la cible est le produit de l'expression d'un gène maître dans la cellule cancéreuse (par exemple, Bcr-Abl dans les leucémies myéloïdes chroniques, mutations activatrices de c-kit dans les GIST, amplification/surexpression de HER2 dans les cancers du sein, activation de la signalisation par le PDGF dans les DFSP, mutations activatrices de EGFR dans certains cancers bronchiques, activation de l'angiogénèse dans les cancers du rein et les hépatocarcinomes). Les taux de réponse observés avec l'agent seul peuvent atteindre 60 % avec une prolongation très significative de la survie sans progression et de la survie. On est ainsi amené à définir de nouvelles entités clinicobiologiques fondées sur l'expression/activation de la cible et possiblement les coopérations avec d'autres voies de signalisation court-circuitant la cible visée ;

- leur spécificité est loin d'être absolue : tous ont une toxicité subaiguë souvent

caractéristique de la cible (diarrhée et toxicité cutanée des inhibiteurs de EGFRTK, hypertension artérielle des inhibiteurs de VEGFR, toxicités digestives et hématologiques des inhibiteurs de kit) ;

- les inhibiteurs multicibles ont logiquement un spectre d'activité plus large ;

- malgré des résultats non cliniques concluants, la synergie ou l'additivité avec des traitements

cytotoxiques ou antihormonaux est inconstante.

L'innovation réside dans l'ouverture d'options thérapeutiques nouvelles reposant sur des critères forts, sur la nécessité de renforcer la caractérisation biologique des tumeurs visées et sur l'apport très probable de l'imagerie fonctionnelle dans la prévision précoce de la réponse ou de la résistance.

Référence : M. Marty et N. Bedairia, Eurocancer 2007. John Libbey Eurotext, Paris, 2007, pp. 23-24

27 mars

(en partenariat avec l'Association des Anciens et Amis du CNRS)

SCIENCE, TECHNOLOGIE ET ÉCONOMIE EN CHINE
(Modérateur : Edmond LISLE, Directeur de recherche émérite au CNRS
Président de l'Association des Anciens et Amis du CNRS)

**La science et la technologie en Chine
et la coopération sino-française en science et technologie**

ZHANG Zhiqin

Ministre conseiller scientifique et technique à l'Ambassade de Chine en France

Quelques illustrations de l'auteur figurent sur une page séparée et tiennent lieu de résumé.

La Chine sera-t-elle la superpuissance économique du XXI^e siècle ?

François GIPOULOUX

Directeur de recherche au CNRS, économiste

Ci-dessous, en complément de certaines illustrations de l'auteur, liste de sa bibliographie :

ATTANÉ, Isabelle (dir.), *La Chine au seuil du XXI^e siècle*, Paris, INED, 2002

CABRILLAC Bruno, *Économie de la Chine*, Paris PUF, « Que Sais-je ? », 2003

GIPOULOUX, François, *La Chine du 21^e siècle : une nouvelle superpuissance ?* Paris, Armand Colin, 2005

GIPOULOUX, François, (en collaboration avec H. ROTERMUND et al.), *L'Asie orientale Aux XIX^e et XX^e siècles*, Paris, PUF, 1999

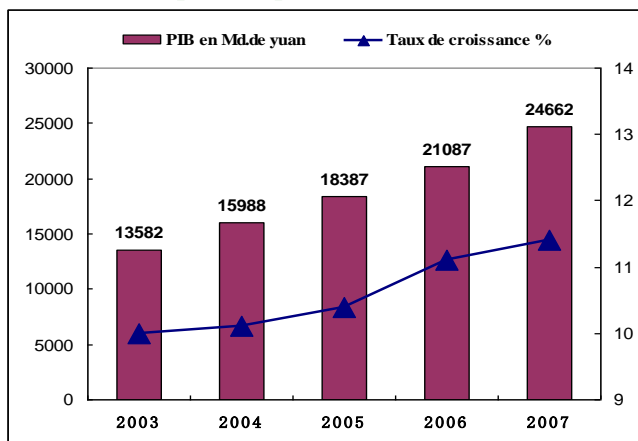
LEMOINE, Françoise, *L'Économie chinoise*, Paris, La Découverte, 2003

OCDE, *La Chine dans l'économie mondiale : les enjeux de politique économique intérieure*, Paris OCDE, 2002

STORY Jonathan, *China, the race to market*, FJ Prentice Hall, 2003

Situation actuelle en Chine

2007: 3425 milliards de US dollars
2007: le PIB par tête plus 2630 US doallars



Les indicateurs S & T Brevets en forte croissance en volume

- ◇ En 2007, DIRD: 366, 4 Md. de yuan, 1,49% de PIB
Recherche fondamentale: 18 Md. de yuans. 4,9% de DIRD
- ◇ Publication scientifique: 172 000, 8,4% des publications scientifiques mondiales, le 2^e
--SCI: 71 000, 5,9% des publications scientifiques mondiales, le 5^e
--EI: 65.000, 14,6% des publications scientifiques mondiales, le 2^e
- ◇ La Chine a délivré 351 782 brevets en 2007, soit 31, 3% de plus qu'en 2006.
- ◇ Le nombre de demandes de brevets :
301 632 demandes chinois, en hausse de 34, 7%,
50 150 demandes étrangères, en hausse de 13, 6%
- ◇ La Chine a délivré 2, 089 millions de brevets, dont 1, 79 millions de brevets nationaux et 299 000 brevets étrangers jusqu'à la fin de 2007.

Dépense Interieur R&D S&T et R&D personnel

	2003	2004	2005	2006	2007
DIRD (Md. de yuan)	153,96	196,63	244,99	300,31	366,4
Croissance annuelle %	16,55	19,44	19,64	18,73	22,0
DIRD/PIB %	1,13	1,23	1,33	1,42	1,49
S&T personnel (en million)	3,28	3,48	3,81	4,13	
R&D personnel	1,09	1,15	1,36	1,50	
Scientists et ingénieurs	0,86	0,93	1,12	1,22	

Le plan national de développement des sciences et des technologies à moyen et long terme (2006-2020)

11 domaines de clé; 68 projets de priorité

- 1) Énergie (5 projets)
- 2) Eau et ressources minérales (7)
- 3) Environnement (4)
- 4) Agriculture (9)
- 5) Fabrication (8)
- 6) Transport (6)
- 7) Industrie d'information et de service moderne (7)
- 8) Population et santé (5)
- 9) Urbanisation et développement urbain (5)
- 10) Sécurité publique (6)
- 11) Défense nationale (6)

16 grands projets

- ◇ Pièces électroniques de clés, puces standard de haut niveau, logiciel de base
- ◇ Équipements en série et technologies pour fabrication d'hyper circuit intégré
- ◇ Nouvelle génération de communication mobile
- ◇ Machinerie digitale et équipement de fabrication de base à haut niveau
- ◇ Exploration de grands champs de pétrolium et de gaze
- ◇ Centrale nucléaire de technologie avancée
- ◇ Contrôle de pollution et restauration du système de l'eau
- ◇ Cultivation de nouveaux OGMs
- ◇ Exploitation de nouveaux médicaments
- ◇ Prévention et traitement des maladies infectieuses telles que le SIDA et l'hépatites B et C
- ◇ Grands avions
- ◇ Système de télédétection air-terre à haute résolution
- ◇ Vaisseau aérospatial à l'homme et exploration de lune
- ◇ Autres (3)

8 domaines de recherche

- 1) Biotechnologie (5)
- 2) Technologie d'information (3)
- 3) Nouveaux matériaux (3)
- 4) Fabrication avancée (3)
- 5) Énergie avancée (4)
- 6) Technologie de l'océan (4)
- 7) Technologie de laser
- 8) Technologie aérospatiale

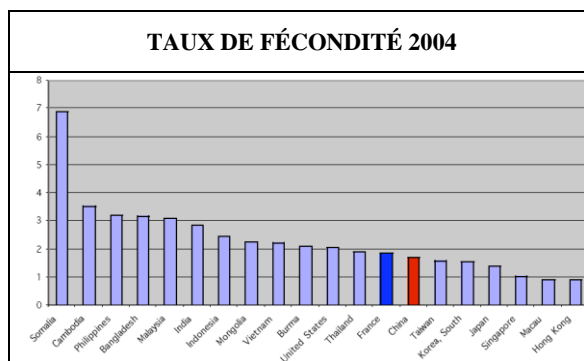
La coopération sino-française en S&T

La XIIème Session de la Commission Mixte Scientifique et Technique Sino-Française, le 26 novembre 2007.

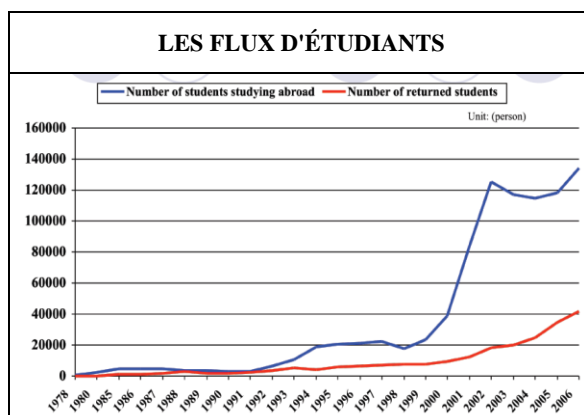
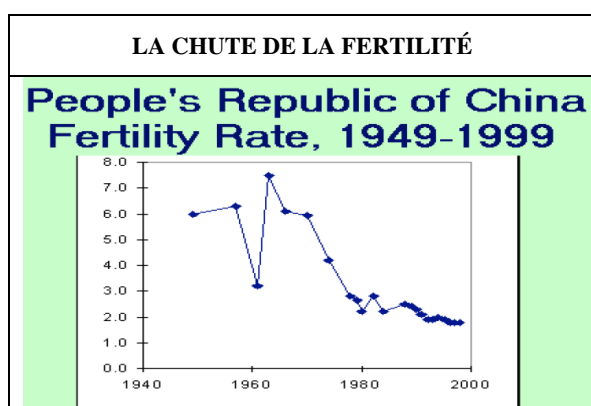
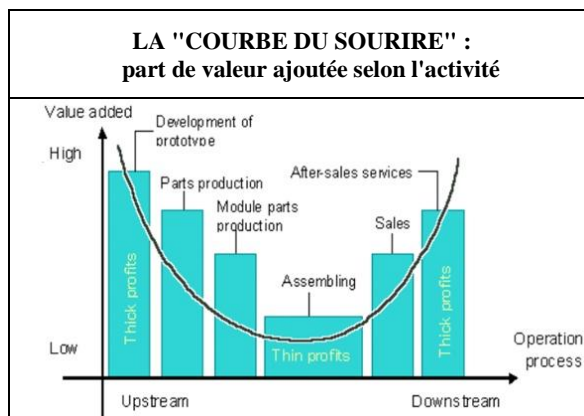
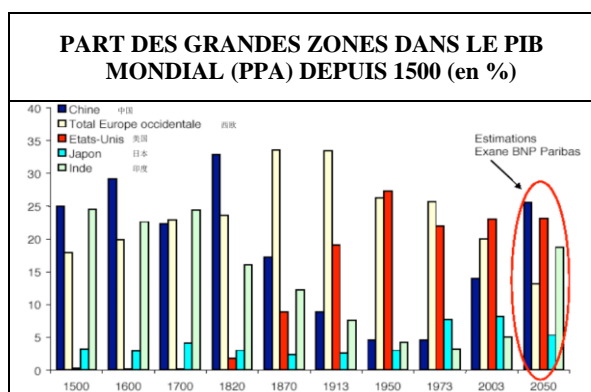
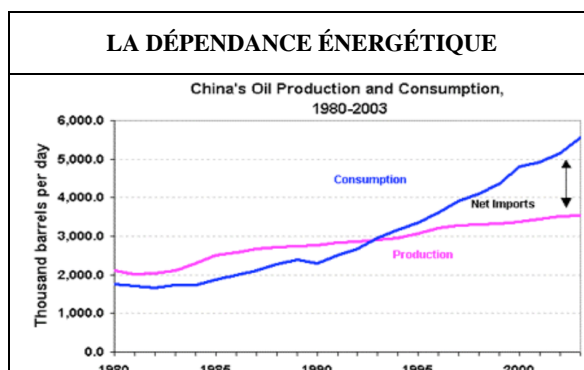
- 1) Développement durable et l'environnement
- 2) les sciences de la vie, biotechnologie et médecine traditionnelle chinoise
- 3) l'environnement, les nouvelles énergies et les énergies renouvelables
- 4) les sciences et technologies de l'information et de la télécommunication
- 5) les sciences fondamentales

L'ÉMERGENCE DE LA CHINE		
	1980	2004
Poids du PIB chinois dans le PIB mondial (en \$ courants)	1,8%	4,0%
Poids du PIB chinois dans le PIB mondial (en PPA)	4%	15,7% (2d rang)
Poids du commerce extérieur dans le PIB (I+E en % du PIB)	12%	43%
Rang de la Chine dans les exportations mondiales de marchandises	31ème	4ème
Stocks d'IDE réalisés (Mds de \$)	1,7	502
Rang de la Chine dans les investissements directs mondiaux	25ème	1er
Poids des investissements directs étrangers dans l'investissement productif	0,8%	11,1%
Revenu par habitant (\$ PPA)	1 060	3 750

PPA : parité de pouvoir d'achat, IDE : investissements directs étrangers



- ### RAPIDITÉ DE LA TRANSITION ÉCONOMIQUE
- Il aura fallu 58 ans au Royaume-Uni (de 1780 à 1838) pour doubler son revenu par tête
 - Aux Etats-Unis 47 ans (de 1839 à 1886)
 - Au Japon 34 ans (de 1885 à 1919)
 - A la Corée 11 ans (de 1966 à 1977).
 - La Chine aura doublé son revenu par tête à deux reprises entre 1978 et 1996.



6 mai

SCIENCE ET SOCIÉTÉ : DIFFUSION ET PERCEPTION,
(Modératrice : Louise HAREL, Directrice de Recherche honoraire au CNRS.)

Jean-Pierre ALIX
Directeur de Recherche au CNRS, sociologue
et
Dominique LEGLU
Directrice de la rédaction de la revue *Science et Avenir*

Résumés non disponibles.

10 juin

SECRETS DES PÔLES
(Modératrice : Agnès JACQUESY, Directrice de Recherche honoraire au CNRS)

Gérard JUGIE
Directeur de l'Institut Polaire Français Paul-Émile-Victor du CNRS (IPEV)
et
Marc LÉBOUVIER,
Ingénieur de Recherche au CNRS, UMR Écobioc CNRS-Université de Rennes 1

Les zones polaires

Sites de contrastes (températures les plus froides, vents les plus violents, altitude, durée des nuits et des jours...), les zones polaires terrestres ou marines, exercent, depuis des décennies, un pouvoir de fascination sur l'homme, que ce soit par le caractère grandiose des paysages glacés ou par la nature emblématique des espèces animales qui y vivent.



Convois terrestres

1957-1958, Année Géophysique Internationale, 2007-2008, 4ème Année Polaire Internationale. Entre ces deux dates, le Traité sur l'Antarctique et le protocole de Madrid ont vu le jour, faisant de ce continent une réserve naturelle dédiée à la paix et à la science.

Les recherches dans les régions polaires ont fait des progrès considérables, s'appuyant sur des moyens logistiques de plus en plus performants. Les glaces des calottes polaires ont commencé à livrer leurs secrets, en dévoilant plus de 800 000 ans d'archives sur le climat et la composition de l'atmosphère et en accusant au passage l'homme d'être directement impliqué dans les changements climatiques actuels. Les animaux et les plantes parfaitement adaptés aux hautes latitudes sont aujourd'hui menacés par les modifications rapides du climat mais aussi par l'arrivée d'espèces originaires de milieux plus tempérés, là encore en liaison avec les activités humaines qui ne cessent de croître et de se diversifier.

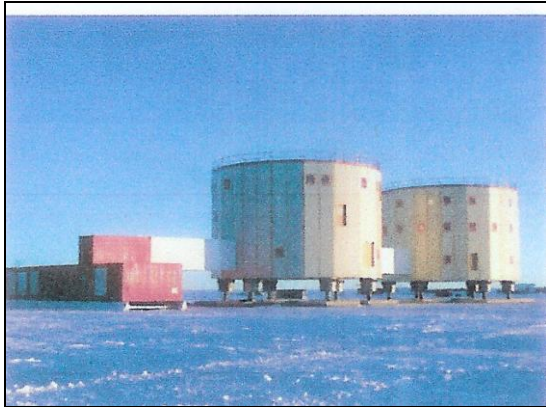
Enfin, on sait désormais que ces régions froides jouent un rôle essentiel dans la circulation atmosphérique et le mouvement des océans, et donc dans la régulation climatique. Climat, ozone, pollution, biodiversité... autant de sujets d'actualité brûlants pour lesquels les pôles sont donc à la fois sentinelles et acteurs.

Grâce à la richesse de sa recherche scientifique et aux technologies adaptées à ces régions, aux nombreuses collaborations internationales établies et au développement logistique

nécessaire pour mettre en œuvre les programmes, notre pays occupe une place de premier plan : une étude bibliographique récente démontre en effet l'excellence de la

production scientifique dans ces domaines plaçant la France au 5^{ème} rang international pour l'Antarctique et au 1^{er} rang pour le Subantarctique.

Le triangle magique : science, logistique et technologie



Station polaire franco-italienne Concordia

L'exemple de la station Concordia, nouvelle station scientifique permanente au cœur du continent Antarctique, illustre parfaitement le rôle de l'Institut Polaire Français Paul-Émile-Victor dans ses réalisations logistiques et technologiques spécifiques. Sans ce savoir-faire

particulier, la science ne pourrait se faire dans ces régions particulièrement hostiles.

Avec l'ouverture de *Concordia* à l'hivernage, le 15 février 2005, l'opportunité d'entreprendre des recherches en continu est maintenant offerte à la communauté scientifique française et italienne et, à terme, à la communauté européenne et mondiale.

Il aura ainsi fallu 5 saisons de 10 semaines pour construire cette station impliquant le transport de plus de 3 000 tonnes de matériel et de carburant (4 000 tonnes au total avec le projet associé de forage profond EPICA). Par la suite, le fonctionnement et les opérations de routine nécessiteront l'acheminement annuel de 400 tonnes de fret. La faisabilité du projet était, dès son origine, étroitement dépendante de la capacité à livrer ces charges importantes, tant en phase de construction que d'exploitation.

18 septembre

GÉOPOLITIQUE DE L'EAU

(Modératrice : Agnès JACQUESY, Directrice de Recherche honoraire au CNRS)

Ghislain DE MARSILY

de l'Académie des Sciences et de l'Académie des Technologies

Professeur émérite à l'Université Paris 6

et

Jacques LABRE

Directeur des Relations Institutionnelles de Suez-Environnement

Cette Conférence se base en partie sur le Rapport « Les Eaux Continentales », publié par l'Académie des Sciences en 2006 et remis au Gouvernement, aux travaux de laquelle ont participé les deux intervenants.

On propose tout d'abord une vue d'ensemble des ressources en eaux à l'échelle mondiale, à l'horizon du milieu du 21^{ème} siècle. On considère les conséquences hydrologiques probables des changements climatiques en ce qui concerne les événements moyens mais aussi les événements extrêmes (crues, sécheresses). Les risques de pénurie d'eau et de sécheresse ainsi que d'augmentation des ressources en

eaux sont examinées, à l'échelle de l'Europe et du Monde. Sachant que l'agriculture est le principal consommateur d'eau, on étudie ensuite combien d'eau il faudra pour produire la nourriture requise, à l'échelle mondiale, étant donné l'évolution démographique prévue, les modifications des modes d'alimentation et la concurrence entre productions alimentaire et bioénergétique. Cette production alimentaire se fera-t-elle par agriculture pluviale sur terrains défrichés, ou par agriculture irriguée ? Les risques de pénuries alimentaires en cas de sécheresses mondiales sévères (par exemple pendant des événements El Nino très intenses) sont discutés. Les conséquences probables de

l'augmentation nécessaire de la production alimentaire sur la conservation des écosystèmes et de la biodiversité sont examinées.

Dans une deuxième partie sont abordés les problèmes de l'eau potable et de l'assainissement.

- L'eau potable pour tous, est ce possible ? Quels sont les obstacles ? Un accent particulier est mis sur l'assainissement, pour lequel l'ONU a proclamé 2008 Année Internationale.

- Quel peut être le rôle du secteur privé, et des grands groupes Français en particulier dans ce défi ?

- Le cas de l'Europe sera traité rapidement, à travers la diversité des situations et des modes de gestion des services ; et des tendances qui se manifestent.

Enfin le problème des conflits potentiels liés à l'eau est soulevé au cours de la discussion.

Références :

Académie des Sciences (2006) Les Eaux Continentales, Rapport sur la Science et la Technologie n°25, EDP Sciences, Paris, 328 pages, <http://www.écadémie-sciences.fr>, voir « publications » puis « rapports »

Andréassian, V., Margat, J. (2005) Allons-nous manquer d'eau ? Le Pommier, Paris, 60 pages

International Management Institute (2007): "Water for Food, Water for Life. A comprehensive assessment of water management in agriculture", Earthscan, 641 pages

Joint Monitoring Programme for drinking water and sanitation (2006): "MDG Assessment report", http://www.wssinfo.org/en/40_MDG2006.html

Joint Monitoring Programme (2008) "Progress in Drinking-water and Sanitation: special focus on sanitation. http://www.wssinfo.org/en/40_MDG2008.html

La Recherche, n° spécial « L'eau », Juillet-Août 2008

Margat, J., Andréassian, V. (2008) L'eau. Idées reçues. Le Cavalier Bleu, Paris, 125 pages, Pour la Science, Dossier « L'eau, attention, fragile » Janvier 2008

27 novembre

NOUVELLES THÉRAPIES EN DIABÉTOLOGIE

(Modératrice ; Rodica RAVIER, Directrice de Recherche honoraire au CNRS)

Quoi de neuf en diabétologie ? Nouvelles thérapies

Patrick VEXIAU

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier

Chef de service de Diabétologie à l'Hôpital Saint-Louis

Avant d'aborder ce que l'année 2008 a apporté aux traitements proprement dits, il faut constater les changements intervenus dans leur administration.

Quels objectifs thérapeutiques ?

Des études ont montré que les plans de traitement ne sont pas assez offensifs. Or on sait que normaliser la glycémie est extrêmement important, puisque le lien est direct entre le degré d'hyperglycémie et les complications, dans le diabète de type 1 mais aussi dans le diabète de type 2. Un point d'hémoglobine glyquée gagné représente en moyenne 21% de complications et le même pourcentage de décès dus au diabète en moins. Les complications qui touchent les grosses artères comme celles du

cœur diminuent quant à elles de 14 %, et les complications microvasculaires (yeux, reins...) de 37 %.

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive. La résistance à l'insuline est un phénomène constant tout au long de la vie du patient, l'insuline fonctionne mal au niveau du muscle, du tissu graisseux et au niveau du foie qui produit du sucre en excès. Pendant le même temps, la carence de sécrétion d'insuline s'aggrave progressivement, c'est l'insulinopénie. Pour que l'hémoglobine glyquée reste dans des valeurs acceptables, il est nécessaire de renforcer peu à peu le traitement, c'est que l'on appelle l'*escalade thérapeutique*. Cette escalade commence par des mesures hygiéno-diététiques (activité

physique et alimentation équilibrée...). Elle se poursuit par la prise de médicaments comme la metformine, puis l'association avec d'autres médicaments comme les sulfamides hypoglycémisants ou les glinides. Enfin, l'insulinothérapie devient nécessaire.

Les grands débats thérapeutiques

Des études importantes (ACORD, ADVANCE, VAT) ont remises en causes l'objectif «le contrôle le plus strict possible de la glycémie». En effet la surmortalité cardiovasculaire dans l'étude ACORD a fait poser le risque de l'hypoglycémie chez les patients diabétiques traités, résultats contestés par l'étude ADVANCE. Cela conduit à rediscuter des objectifs en fonction du patient et du stade de la maladie.

Nouvelles classes thérapeutiques:

Les incrétines et les gliptines constituent deux nouvelles classes de médicaments.

Quand la nourriture arrive dans le tube digestif, elle fait libérer instantanément des hormones appelées incrétines (GLP-1 et GIP). Le GLP-1 stimule les îlots avant même que les sucres n'aient été digérés pour passer dans le sang, l'îlot reçoit l'ordre de sécréter de l'insuline pour empêcher la glycémie de monter.

De plus, ces incrétines bloquent la production de glucagon. Celui-ci est une hormone hyperglycémisante sécrétée à jeun pour maintenir la glycémie. Mais quand du sucre est sur le point d'arriver dans le sang, pendant le repas, cette sécrétion est stoppée, car le glucagon devient provisoirement inutile. Or, parallèlement à la résistance à l'insuline, dans le diabète de type 2, les cellules et les îlots produisent le glucagon en excès, contribuant ainsi à l'hyperglycémie. Le GLP-1 augmente le stockage de l'énergie à travers l'action de l'insuline sur les tissus adipeux et les tissus musculaires. Il diminue la production de glucose par le foie. Il permet ainsi de maintenir la glycémie la plus stable possible. Mais il présente l'inconvénient d'être détruit en quelques minutes par des enzymes (DPP4) qui le rendent inactif.

Pour utiliser les propriétés de ces incrétines, on peut soit les injecter, soit agir sur leur destruction.

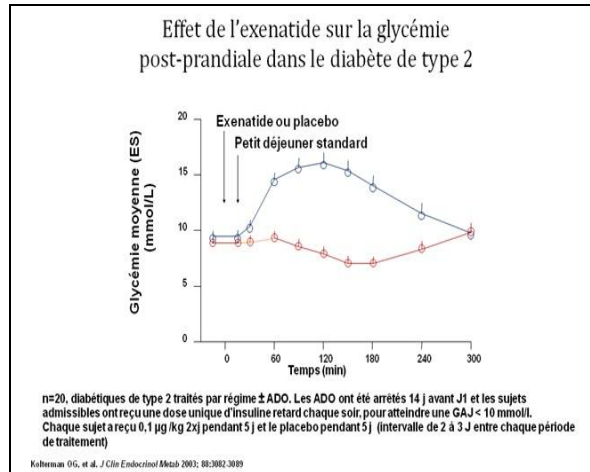
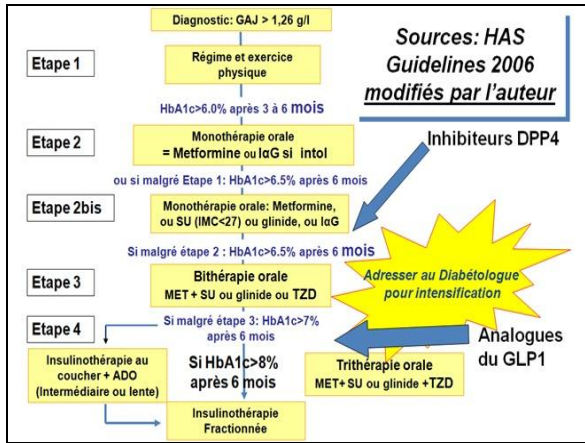
Les principales avancées dans ce domaine

seront des médicaments qui bloquent l'action de l'enzyme qui détruit le GLP-1 et prolongent son action ou l'injection directe de ces hormones. L'analogue de l'exénatide est une incrétine GLP-1 retard qui n'est pas détruite tout de suite dans le sang et qui agit efficacement et longtemps. Il s'agit de la même molécule que celle qui est fabriquée par la paroi de l'estomac et par le tube digestif, mais modifiée pour que les enzymes ne la détruisent pas immédiatement. Son effet dure dix à douze heures. Deux injections par jour suffisent, aux deux principaux repas. L'intérêt est double par rapport à l'injection d'insuline. D'abord, c'est un produit qui ne fait sécréter l'insuline par les îlots que quand la glycémie s'élève. Si la glycémie est normale, aucune stimulation ne se produit. Ce médicament n'entraînera donc pas d'hypoglycémie. Ensuite, la dose est fixe et identique, quelle que soit la personne et son poids. Aucune adaptation de dose n'est à pratiquer. Ce médicament, facile d'utilisation et sans risque d'hypoglycémie, existe depuis six mois en France. Les recherches sur les incrétines portent sur des formes encore plus retard dont la durée d'action sera suffisamment longue pour se limiter à une injection par semaine voire une fois par mois.

L'autre technique consiste à bloquer l'enzyme DPP4 qui détruit l'incrétine GLP-1 sécrétée, au moyen d'un comprimé par jour. Là encore, le dosage est simple identique pour tout le monde. Actuellement, les laboratoires sont en train de tester des associations de metformine et d'inhibiteur des enzymes DPP4. Un seul comprimé réunira les propriétés de la metformine et de cet inhibiteur qui renforcera l'action de l'association. Par ailleurs, les recherches laissent espérer que ces nouvelles molécules auront également un effet sur les îlots et ralentiront, voire arrêteront la progression de la maladie.

Insulines: mélanges prometteurs

Les insulines ont connu de grands progrès durant ces 10 dernières années. Les analogues des insulines humaines donnent des résultats suffisamment satisfaisants pour que les anciennes insulines soient retirées progressivement du commerce. Il existe deux grandes classes d'analogues: les ultra-rapides et les lentes. À partir des analogues rapides ont été conçus les prémix ou mélanges qui contiennent de l'insuline rapide et de l'intermédiaire (NPH).



ADVANCE, ACCORD, VADT et UKPDS

Au carrefour de l'actu **Actu diabète**

Traitement intensif de l'hyperglycémie

Est-il **dangereux ?**

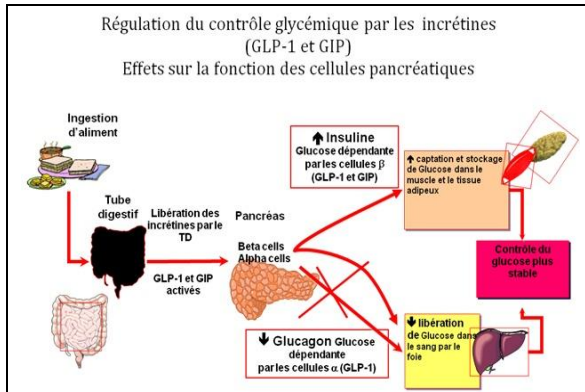
- Le mieux est parfois l'ennemie du bien
- Etude ACCORD et augmentation de la mortalité dans le groupe traitement intensif
- HbA1c < 6%
- " < 6,5%
- " < 7%
- Bonne prise en charge précoce
- Persistance du bénéfice à long terme

QUE FAUT-IL FAIRE ET POUR QUI ?

GREFFES D'ILOTS DE LANGERHANS

- A un mois Insulino-indépendance 94%
- A 5 ans, 90% ont du reprendre un traitement insulinique
 - Mais avec un très bon contrôle métabolique
 - 80% ont une persistance d'une sécrétion des îlots greffés
 - Disparition de l'instabilité du diabète
- L'avenir
 - Nouvelles greffes
 - Traitements protecteurs des îlots...

Un long combat pour aboutir !



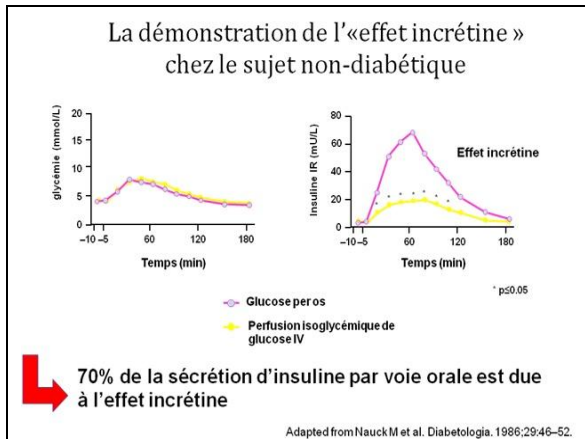
Greffes d'îlots de Langerhans

1 - 1,5 millions / pancréas

50 - 600 µm

Cellules

- β : insuline (80%)
- α : glucagon
- δ : somatostatine
- pp : polypeptide pancréatique



+++ glucose = 75 à 150 g/l !

150 à 300 g/24h !!

600 à 1200 Kcalories !!!

CE N'EST PAS L'INSULINE QUI FAIT GROSSIR, C'EST L'AMELIORATION DE L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE, (DIMINUANT LA GLYCOSURIE), SANS MODIFICATION DIETETIQUE APPROPRIÉE

1 % de l'HbA1c 3 à 5 kg

Pour certaines personnes, il est préférable d'utiliser des prémix, ces mélanges précomposés. Par exemple, quelqu'un qui est traité selon un schéma basal-bolus, et fait une injection d'insuline lente au coucher, si son traitement ne couvre pas les 24 heures, en mélangeant les insulines, on peut trouver un schéma permettant de couvrir la fin de l'après-midi et faire le lien avec l'injection du soir.

Insuline inhalée, greffes : patience

Les premières insulines inhalées sorties aux États-Unis étaient efficaces mais conditionnées dans des appareils relativement volumineux, peu faciles d'utilisation... L'échec qui en a découlé, n'a donc pas été médical mais avant tout commercial. Pour l'instant, les autres laboratoires ont suspendus leurs études de développement pour les mêmes raisons.

Dans le domaine des greffes d'îlots de Langherans, l'année 2007 n'a pas connu d'avancées, pour une raison technique. Une enzyme entrant dans la préparation des îlots provenait de sérum de veau. Son utilisation a été interdite par précaution sanitaire. Il a fallu trouver de nouvelles enzymes de remplacement présentant les mêmes propriétés, ce qui a retardé les recherches. Les travaux ont progressivement redémarrés en 2008.

La mesure glycémique en expérimentation

Les systèmes de mesure de la glycémie et de pompes à insuline progressent régulièrement. Les systèmes expérimentés actuellement permettent d'enregistrer en continu le glucose interstitiel (sous cutanée), grâce à des électrodes de plus en plus petits, et transmettent les résultats à la pompe. Leur arrivée sur le marché représentera un réel progrès. En effet, quatre

mesures de glycémie dans une journée peuvent donner l'impression que le contrôle est tout à fait satisfaisant, alors qu'en réalité, elles peuvent laisser inaperçues des hypo ou des hyperglycémies.

L'Acomplia

Une nouvelle molécule a fait beaucoup parler d'elle: l'Acomplia. Elle a été reconnue comme un vrai médicament du diabète et pas seulement un traitement contre l'obésité. Il faut rappeler que le poids influe sur l'insulino-résistance. L'Acomplia a obtenu son remboursement par la Sécurité sociale pour les patients diabétiques ayant un IMC supérieur à 30 et qui n'obtiennent pas un bon contrôle en monothérapie, non seulement pour son incidence sur le poids mais aussi pour son effet directement hypoglycémiant.

Mais les personnes obèses sont fragilisées face à la dépression. L'Acomplia peut majorer la dépression chez des personnes qui se trouvent déjà dans un état dépressif, latent ou déclaré. Ceci a conduit au retrait de ce médicament en raison des risques d'effets secondaires.

Bien encore d'autres molécules en voie de développement pour demain ou après-demain :

- Les inhibiteurs du glucagon
- Les inhibiteurs de la réabsorption du glucose au niveau rénale
- L'Askiliren
- GLP1 par voie respiratoire
- Capsulin, insuline par voie digestive
- L'Apélin, molécule « Insulin like » ?

Encore bien des recherches et des échecs à venir !

Utilisation des cellules souches pancréatiques pour le traitement du diabète.

Bertrand DUVILLIÉ

Chargé de Recherche à l'INSERM, U845, Hôpital Necker

Le diabète touche en France plus de 3 millions d'individus, ce qui représente 3.8% de la population. Dans d'autres pays occidentaux, on trouve jusqu'à 7, 8% de sujets diabétiques dont 90% atteints de diabète de type 2 et 10% de diabète de type 1. Le diabète reste donc une question de santé publique majeure car le nombre de patients diabétiques ne cesse d'augmenter et les complications du diabète,

tels les problèmes oculaires et rénaux, requièrent une prise en charge médicale importante.

A l'heure actuelle, on sait traiter les différents types de diabète, notamment avec de l'insuline ou des antidiabétiques oraux mais on ne peut toujours pas le guérir. Les avancées de la biologie cellulaire et moléculaire ont permis

durant ces dix dernières années de mieux comprendre ces pathologies et ainsi de pouvoir envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques. Dans le cas du diabète de type 1, les approches utilisées visent à remplacer les cellules β détruites au cours d'une réaction auto-immune par des cellules β fonctionnelles. Certains groupes recherchent des possibilités de greffer à l'homme des cellules β provenant d'autres espèces animales (xénogreffes), ou d'induire la différenciation de cellules productrices d'insuline à partir d'autres organes que le pancréas.

Une des stratégies récentes les plus prometteuses consiste à greffer des îlots de Langerhans provenant de donneurs post-mortem à des patients diabétiques. Dans un essai clinique réalisé par le laboratoire du Dr Shapiro à Edmonton, 90% des receveurs ont retrouvé ainsi une glycémie normale durant la première année après la greffe, indépendamment de toute injection d'insuline. Toutefois, après 5 ans, seuls 10% des personnes greffées ont conservé des îlots complètement fonctionnels. L'une des limites majeures de ce protocole est la faible disponibilité des cellules β . En effet, on estime que si on voulait appliquer cette méthode à grande échelle, on ne pourrait greffer que 0, 5% des patients du fait de la faible quantité d'îlots disponibles. Il nous semble donc essentiel de trouver de nouvelles sources de cellules β .

Le but de nos recherches est de mieux comprendre le développement des cellules β dans le pancréas embryonnaire murin et humain. Nous pensons en effet que la découverte des mécanismes qui gouvernent le développement physiologique des cellules productrices d'insuline nous permettra de dériver des cellules β *in vitro*. Récemment,

nous avons montré que des facteurs environnementaux tels que l'oxygène jouent un rôle dans le développement du pancréas. En effet, lorsque les pancréas embryonnaires de rat sont cultivés avec de faibles pressions partielles d'oxygène (hypoxie), le facteur inductible par l'hypoxie (HIF1 α) augmente dans les cellules et seules de rares cellules β se développent. En revanche, l'augmentation de la pression d'oxygène induit la différenciation de cellules β de façon dose-dépendante de la pO₂.

L'hypothèse proposée est que la différenciation des cellules β serait contrôlée par HIF1 α . En effet, en présence d'O₂, le facteur HIF1 α est modifié par des prolyl-hydroxylases puis dégradé par le protéasome. En hypoxie, les prolyl-hydroxylases sont inactives et HIF1 α est maintenu. Afin de rechercher le rôle de HIF1 α sur la différenciation des cellules β , nous avons inhibé les prolyl hydroxylases en condition de normoxie, et ainsi augmenté HIF1 α . Ceci a conduit à l'inhibition de la différenciation des cellules β . Nos résultats indiquent également que cet effet de HIF1 α sur la différenciation des cellules β requiert l'activation de la voie Notch par HIF1 α . Enfin, la présence de HIF1 α a été trouvée dans le pancréas embryonnaire précoce mais pas tardif, ce qui suggère que ce facteur pourrait avoir un rôle physiologique. Plusieurs études récentes ont montré que les cellules souches de différents organes sont localisées dans des niches hypoxiques.

Nous pensons donc que l'hypoxie dans le pancréas pourrait maintenir un pool de cellules souches nécessaire au développement ultérieur d'une masse de cellules β adéquate. Ces résultats devraient nous permettre de progresser vers la définition de protocoles de dérivation de cellules β *in vitro*, et ainsi d'avancer vers une thérapie cellulaire du diabète.

VISITES 2008

3 octobre

Visite écologique à Paris : le Square de Batignolles et le nouveau Parc de Clichy-Batignolles.

Visite organisé par Josiane VINH, ancienne Ingénieure de Recherche au CNRS. Le guide de cette visite appartenait au service de l'Écologie Urbaine de la ville de Paris, division de l'Éducation à l'Environnement.

Les autres visites prévues en 2008 ont été reportées en 2009 ou même 2010 par suite de problèmes de calendrier ou d'organisation.

MANIFESTATIONS 2009

CONFÉRENCES-DÉBATS S'ÉTANT DÉJÀ TENUES OU EN PROJET

13 janvier. Vin et Santé. Avec Philippe CATZ, Œnologue

5 février. Apports de la Physique à la Biologie. Avec Jean-Pierre HENRY, Directeur de Recherche émérite au CNRS, Ancien Directeur de l'Institut de Biologie Physico-Chimique, et Bertrand FOURCADE, Professeur à l'Université Joseph Fourier, Grenoble, chargé de mission MPPU (Mathématique, Physique, Planète, Univers)

26 mars. Le Risque Chimique. Avec Pierre TOULHOAT, Directeur Scientifique de l'INERIS, et Emmanuel LEMAZURIER, Toxicologue, Chef de projet à l'INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques)

28 avril. Présent et Avenir de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Avec Alain NEMOZ, Professeur émérite et ex-Président de l'Université Joseph-Fourier à Grenoble ; Isabelle THIS-SAINT-JEAN, Présidente de "Sauvons la Recherche"

14 mai. La Crise financière et économique internationale. Michel LELART, Directeur de Recherche émérite au CNRS, Orléans ; Emmanuel APEL, Professeur émérite à l'Université d'Ottawa, Canada

22 septembre. La Mémoire : Normalité et Pathologies. Avec Ève ATTALI, INSERM U975, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; Francis EUSTACHE, Directeur de l'unité INSERM U923-EPHE-Université de Caen "Neuropsychologie cognitive et Neuroanatomie fonctionnelle de la Mémoire humaine"

Novembre et/ou décembre. Politique de la Pêche en Europe. Avec Bernard BOYER, Inspecteur général de l'agriculture et de la pêche et un responsable de l'IFREMER

et/ou

Science et Beauté. Avec Philippe WALTER et Armand LATTE, professeur émérite à Toulouse

VISITES DÉJÀ RÉALISÉES OU EN PROJET

20 janvier. Centre de Recherche de Conservation des Collections du Muséum

3 avril. Le jardin écologique du Jardin des Plantes

À l'étude :

Le nouveau site de l'Université Paris 7 ("Grands Moulins")

Bibliothèque Nationale, "site Richelieu" (en complément de la précédente visite du "site Tolbiac")