

Un chapitre nouveau des neurosciences : la néo-neurogénèse
(légende à la page sommaire ; voir à l'intérieur la conférence de Nora Abrous et Catherine Belzung)

La
Lettre
de

CHERCHEURS
TOUJOURS

N° 26, septembre 2016

SOMMAIRE

SYNTHÈSE DES CONFÉRENCES-DEBATS

(octobre 2015 - juin 2016)

BIOLOGIE ÉVOLUTIVE ET ADAPTATIVE

Tatiana GIRAUD et

Antoine BRANCA 3

LES MALADIES ÉMERGENTES : NOUVELLES MENACES ?

Jeanne BRUGÈRE-PICOUX

7

LES JUMEAUX SE RESSEMBLENT-ILS ?

Ondine BOMSEL-HELMREICH

10

NEUROGENÈSE, STRESS ET VIEILLISSEMENT

Nora ABROUS et

Catherine BELZUNG

12

VACCINS, STRATÉGIE VACCINALE ET SURVEILLANCE

Nicole GUISO

16

PROCHAINES MANIFESTATIONS

CALENDRIER DES PREVISIONS

20

ANNONCE DE LA PROCHAINE CONFÉRENCE-DÉBAT

27 septembre 2016. **La monnaie va-t-elle disparaître ?**

par Michel LELART, directeur de recherche émérite au CNRS

21

ANNONCE DU PROCHAIN ATELIER DE DISCUSSION

8 novembre 2016. **L'évolution de la Recherche et de ses métiers**

animé par Marie-Françoise MERCK, présidente de l'association

22

ANNONCE DE LA PROCHAINE VISITE

29 novembre. **Visite commentée des réserves du CNAM**

23

Photo de couverture :

Couche granulaire du gyrus denté continuant à produire des nouveaux neurones une fois le développement achevé (microscopie confocale avec coloration ; par courtoisie de Émilie Pacary et Thomas Kerloch, équipe Neurogénèse et Physiopathologie, Neurocentre Magendie, INSERM, Bordeaux).

Nous avons appris avec une immense tristesse le décès, le 9 août 2016, de notre chère collègue et amie Louise HAREL, qui a toujours été l'un des principaux éléments moteurs de notre association depuis sa création. Sa famille et ses proches savent combien nous lui étions attachés et un hommage lui sera rendu dans le prochain numéro de *La Lettre de Chercheurs Toujours*, à paraître début 2017.

SYNTHÈSE DES CONFÉRENCES-DÉBATS

octobre 2015 - juin 2016

8 octobre 2015, Institut Curie

BIOLOGIE ÉVOLUTIVE ET ADAPTATIVE

Modératrice : Rodica RAVIER, Directrice de recherche honoraire au CNRS

TATIANA GIRAUD

Directrice de recherche au CNRS, Département de Génétique et Écologie Évolutive, Université Paris-Sud, Orsay

Antoine BRANCA

Maître de conférences, Laboratoire d'Écologie systématique et Évolution, Université Paris-Sud, Orsay

La domestication des pommiers et des champignons

Tatiana GIRAUD :



Pommier sauvage européen *Malus sylvestris* (à gauche) et *Malus domestica* (à droite)

Antoine BRANCA :



Fromages bleus produits par inoculation du champignon *Penicillium roqueforti*

La domestication, un modèle pour étudier l'évolution

L'homme a domestiqué de nombreuses espèces, des plantes comme le blé ou le maïs, des animaux comme les chiens ou les vaches et même des champignons comme les levures fermentant le vin. La domestication est un processus évolutif qui implique des changements génétiques par sélection de caractères et de comportements héréditaires par les humains. La domestication se fait donc sur de nombreuses générations et est un processus graduel par lequel les hommes transforment un groupe d'organismes en encourageant la reproduction des seuls individus qui possèdent les caractères désirés

(par exemple de plus gros fruits, une couleur de pelage donnée, la production de lait ou un comportement plus docile).

La domestication est donc un processus qui mime la sélection naturelle, comme Charles Darwin l'avait déjà noté (Darwin 1859), sauf que c'est l'homme qui trie quels individus se reproduisent plus ou moins et non l'environnement. De plus la sélection artificielle s'est généralement produite plus rapidement et plus récemment que la sélection naturelle. Depuis Darwin, la domestication est donc utilisée comme un excellent modèle pour comprendre comment fonctionne la sélection naturelle et l'évolution. Depuis les révolutions technologiques qui permettent de

séquencer rapidement et de façon abordable des génomes entiers, la domestication est très utile pour comprendre les processus génomiques de l'adaptation.

Nous allons donner deux exemples ci-dessous, les pommiers et les champignons utilisés pour la production de fromage.

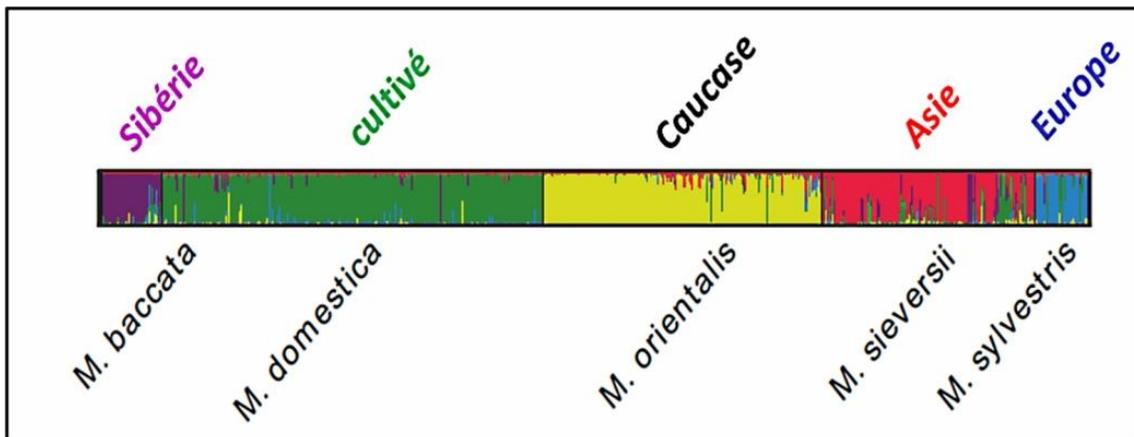
Domestication et échange entre pommiers sauvages et cultivés

La pomme (appartenant au genre *Malus*) est le troisième fruit le plus consommé au monde. Malgré le rôle économique, culturel et historique de la pomme, l'histoire de sa domestication a pendant longtemps été méconnue. Nous nous sommes intéressés à l'histoire de la domestication du pommier à partir de ses apparentés sauvages et aux flux de gènes entre pommiers domestiques et sauvages. Ces travaux se sont intéressés plus particulièrement à cinq espèces de pommiers : l'espèce domestiquée, absente du milieu naturel, et les quatre espèces sauvages soupçonnées d'avoir joué un rôle dans la domestication, présentes en Sibérie, en Asie Centrale, dans le Caucase et en Europe.

Ces individus ont été génotypés, c'est-à-dire que les variants génétiques qu'ils possèdent en certaines parties de leur génome ont été déterminés. Les chercheurs ont choisi d'étudier 26 séquences génomiques (des marqueurs microsatellites) constituées d'unités répétées de 1 à 5 nucléotides. Le

nombre de répétitions est caractéristique d'un individu, comme dans les tests de paternité.

Nous avons ainsi pu confirmer que le pommier domestique est issu au départ du pommier sauvage *Malus sieversii* présent en Asie centrale (montagnes du Tian Shan), qui peut porter de grosses pommes contrairement aux autres espèces sauvages à pommes plus petites et amères. Nous avons aussi montré que le pommier sauvage européen *Malus sylvestris*, disséminé dans nos forêts, a été un contributeur secondaire majeur au génome du pommier cultivé (*Malus domestica*), par des hybridations en Europe après l'import du pommier domestique par les Romains, à tel point que le pommier cultivé est plus proche génétiquement actuellement du pommier sauvage européen que de son ancêtre original le pommier asiatique (Cornille et al. 2012). De plus, nous avons montré que l'augmentation de la taille des pommes a été due à l'insertion d'un élément transposable (un « gène sauteur » qui est capable de se « copier-coller » dans le génome) dans la région de régulation d'un gène contrôlant la taille des fruits (Yao et al. 2015). Cette insertion modifie l'expression du gène, permettant l'augmentation de la taille des pommes. Cette insertion est déjà présente chez le pommier sauvage asiatique, qui porte effectivement des pommes relativement grosses, sans doute à cause d'une sélection par des gros mammifères comme l'ours déjà avant la domestication du pommier.



Différenciation génétique claire entre les cinq espèces de *Malus*

Par ailleurs, l'intégrité génétique du pommier sauvage européen est menacée à cause de flux de gènes depuis le pommier cultivé : la pollution génétique. Ainsi, 24 % des pommiers sauvages *Malus sylvestris* dans les forêts sont en fait des hybrides dont plus de 10 % du génome provient des domestiqués (Cornille et al. 2012, Cornille et al. 2013a). De plus, les pommiers sauvages européens sont organisés en trois unités génétiques distinctes (Europe de l'ouest,

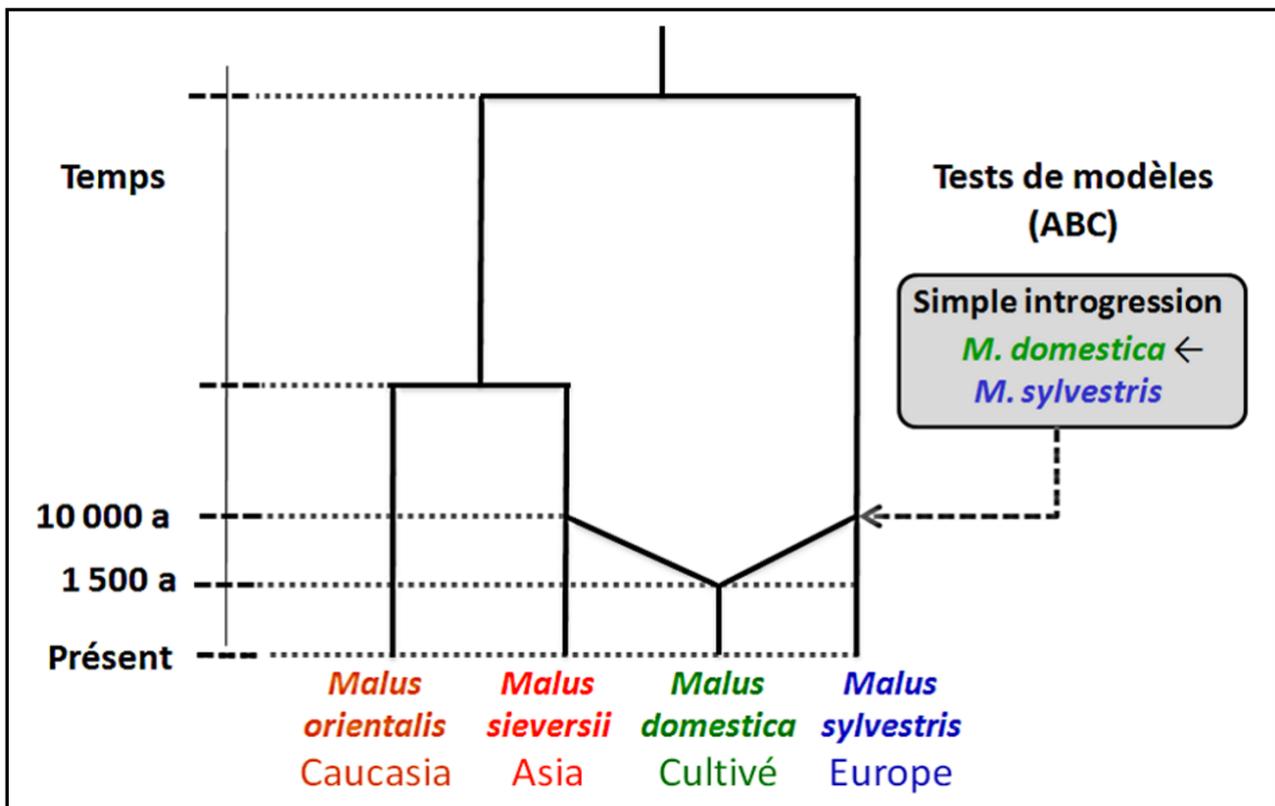
péninsule balkanique, Carpates) pouvant être reliées à une reconquête du territoire à la fin de la dernière grande glaciation (il y a 18 000-23 000 ans) à partir de trois refuges glaciaires principaux où les pommiers sauvages avaient pu survivre et se différencier (Cornille et al. 2013b).

À l'échelle de la France, la différenciation génétique du pommier sauvage européen a été caractérisée

plus finement grâce à un échantillon plus large d'individus. Deux groupes génétiques ont pu être identifiés, à l'est et à l'ouest de la France. Ces deux groupes pourraient correspondre à deux populations de pommiers ayant recolonisé la France à partir de la péninsule ibérique après la dernière glaciation : un groupe serait passé à l'est des Pyrénées, l'autre à l'ouest.

Ces recherches ont plusieurs applications pratiques. Ainsi, une identification de pommiers sauvages à la fois représentatifs de leur région d'implantation et non

pollués génétiquement pourrait être mise en place pour permettre une réintégration raisonnée des pommiers sauvages dans le paysage par les agriculteurs et les collectivités. À plus long terme, les connaissances acquises peuvent avoir un impact sur l'amélioration du pommier cultivé. Une meilleure connaissance des pommiers sauvages pourrait permettre leur utilisation dans les schémas de sélection du pommier domestique pour conférer à ce dernier des caractéristiques innovantes (rendement, résistance aux maladies...) tout en préservant l'environnement.



Contribution majeure et secondaire du pommier sauvage européen *M. sylvestris* au pommier cultivé *M. domestica*

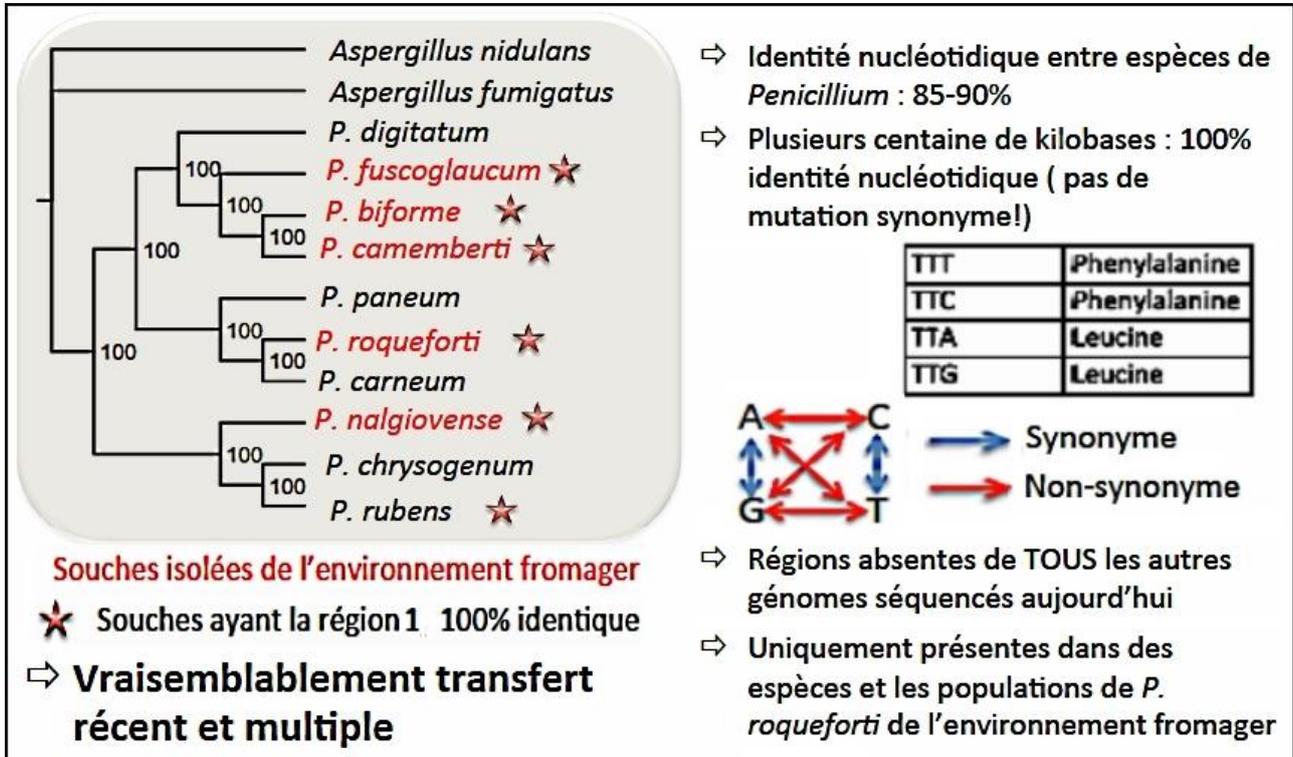
Domestication des champignons du fromage

La production de fromage par l'homme est très ancienne, avec les premières traces détectées dans des poteries datant du VIème siècle avant JC, au Néolithique. La transformation du lait en fromage permet sa conservation, son transport, et améliore sa digestibilité. L'homme a domestiqué des champignons depuis plusieurs siècles pour améliorer la fermentation des fromages et leur diversification. En effet, on sait qu'au XIVème siècle, le roi Charles VI a donné à Roquefort le monopole de la fabrication de fromages bleus, qui sont faits à partir du champignon *Penicillium roqueforti*. Un autre champignon de couleur bleu-gris était utilisé pour la

maturation du brie ; au XIXème siècle, l'homme a sélectionné un clone blanc, qui a ensuite été aussi utilisé pour faire la croûte duveteuse blanche du camembert : ce clone a été nommé *Penicillium camemberti*. Nous avons montré que les différents champignons du fromage, et en particulier les champignons *Penicillium roqueforti* et *Penicillium camemberti*, se sont transférés de nombreuses régions de leur génome au cours de la domestication récente par l'homme (Cheeseman et al. 2015). Certains de ces gènes échangés entre moisissures responsables de la fermentation des fromages permettent aux champignons les ayant acquis de

croître plus rapidement dans un milieu fromage et d'empêcher les autres champignons de pousser dans ce milieu (Ropars et al. 2015). L'homme a ainsi involontairement et indirectement déjà produit des

organismes génétiquement modifiés depuis longtemps, en sélectionnant les souches de champignons qui poussaient le mieux dans le fromage.



Transfert ou sélection ?

Références

- Cheeseman K, Ropars J, Renault, P, Dupont J, Gouzy J, Branca A, Ceppi M, Debuchy R, Malagnac F, Goarin A, Silar P, Lacoste S, Sallet E, Bensimon A, Giraud* T, Brygoo Y (2014) *Recent horizontal transfer of a large genomic region between cheese fungi*. Nature Communications 5: 2876 (*corresponding author).
- Cornille A, Gladieux P, Smulders R, Roldan-Ruiz I, Laurens F, Le Cam B, Nersesyan A, Clavel J, Olonova M, Feugey L, Gabrielian I, Zang X, Tenailon M, Giraud T (2012) *New insights into the history of domesticated apple: secondary contribution by several wild species to the genome of cultivated varieties*. PLoS Genet. 8 (5): e1002703.
- Cornille A, Gladieux P, Giraud T (2013a) *Crop-to-wild gene flow and spatial genetic structure in the closest wild relatives of the cultivated apple*. Evolutionary Applications 6: 737-748.
- Cornille A, Giraud T, Bellard C, Tellier A, Le Cam B, Smulders R, Kleinschmit J, Roldan-Ruiz I, Gladieux P (2013b) *Post-glacial recolonization of the European crabapple (*Malus sylvestris* Mill.), a wild relative of the domesticated apple*. Mol Ecol. 22(8): 2249-63.
- Darwin, C (1859) *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. Londres, John Murray.
- Ropars J, Rodríguez de la Vega RC, Lopez-Villavicencio M, Gouzy J, Sallet E, Debuchy R, Dupont J, Branca A, Giraud T (2015) *Adaptive horizontal gene transfers between multiple cheese-associated fungi*. Curr. Biol. 19: 2562–2569.
- Yao JL, Xu J, Cornille A, Tomes S, Karunairatnam S, Luo Z, Bassett H, Whitworth C, Rees-George J, Ranatunga C, Snirc A, Crowhurst R, de Silva N, Kumar S, Chagne D, Bus V, Volz R, Rikkerink E, Gardiner S, Giraud T, MacDiarmid R, Newcomb R and Gleave (2015) *A microRNA allele that emerged prior to apple domestication may underlie fruit size evolution*. The Plant Journal 84 (2): 417-27.

LES MALADIES ÉMERGENTES : NOUVELLES MENACES ?

Modérateur : Serge CHAMBAUD, ancien Directeur de la culture scientifique et technique et du musée au CNAM

Jeanne BRUGÈRE-PICOUX

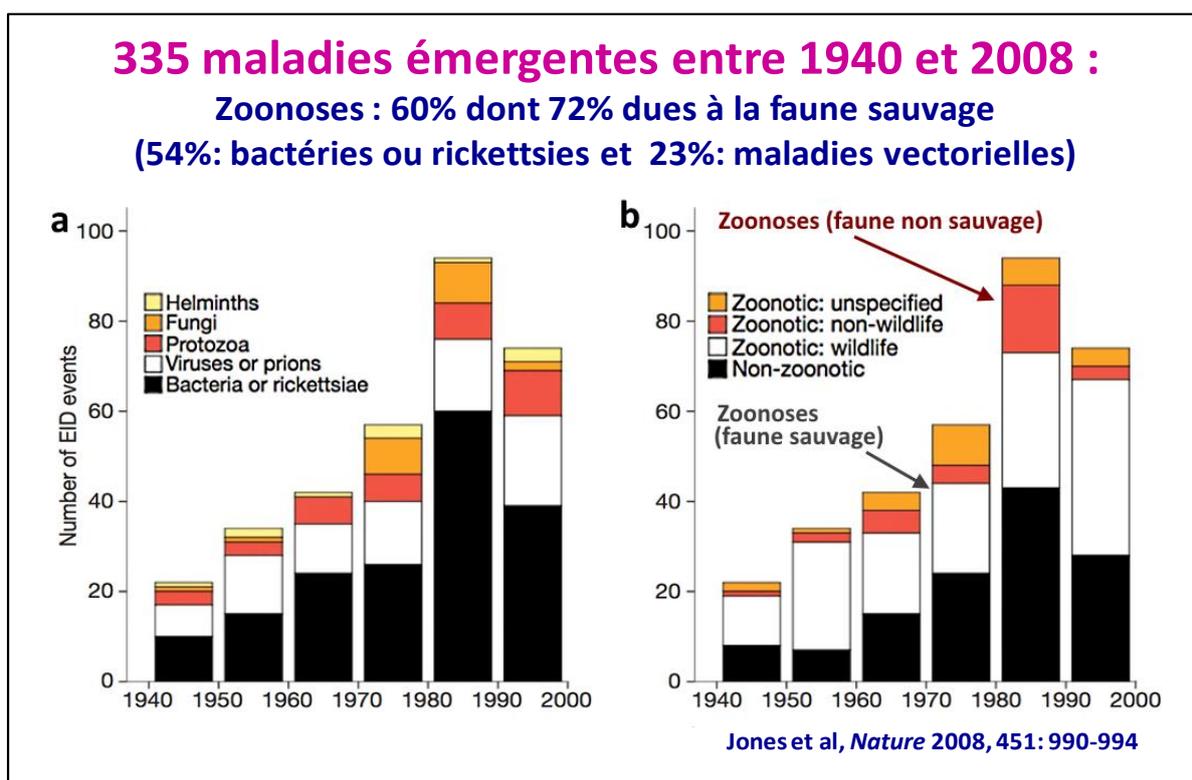
Professeure honoraire à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Chaque année, nous découvrons de nouvelles maladies, soit du fait d'une amélioration des techniques de détection, soit du fait de l'introduction d'un nouvel agent pathogène dans un pays jusque là indemne.

Cette possibilité d'introduction d'un nouvel agent pathogène est avant tout liée à son introduction du fait de l'accroissement des échanges commerciaux et des voyages. Par exemple, le commerce des pneus de rechapage a permis de transporter le moustique

tigre du continent asiatique vers le continent américain ou vers l'Europe.

Si l'on considère l'estimation de Jones et al. publiée dans *Nature* en 2008, sur les 335 maladies ayant émergé entre 1940 et 2004 dans le monde, la majorité de ces maladies concerne des zoonoses (60,3 %), dont 71,8 % ont pour origine la faune sauvage. On peut aussi remarquer dans cette évaluation que 54,3 % de ces maladies émergentes étaient causées par des bactéries ou des rickettsies et 22,8 % étaient d'origine vectorielle.



Tout d'abord, qu'avons-nous appris des deux crises majeures que nous avons connues ces deux dernières décennies ?

La première, l'« encéphalopathie spongiforme bovine » (ESB), a montré que les lanceurs d'alerte n'étaient pas obligatoirement suivis lorsqu'ils annonçaient un risque potentiel de zoonose, qu'il

s'agisse des consommateurs, des médias ou de l'administration. En revanche, les crises de 1996 et 2000 liées à l'ESB ont créé une telle psychose qu'il s'ensuivit un excès de mesures de précaution aboutissant à la ruine de nombreux tripiers et à de nombreux problèmes, notamment dans la filière dinde du fait de l'interdiction des farines animales dans leur alimentation..

La seconde, la « grippe aviaire » témoigne de la méconnaissance de la pathologie des volailles des spécialistes de l'OMS annonçant une future pandémie de grippe humaine due au virus de la peste aviaire H5N1 (de 2003 au 4 septembre 2015, il y a eu 844 malades, dont 449 morts). En effet, la peste aviaire n'était pas classée dans les zoonoses jusqu'en 1997 (lorsqu'il y eut 18 malades et 6 morts à Hong Kong attribués à cette infection virale). Finalement, la pandémie que nous avons eue fut celle due à un virus influenza plus classique de sous-type H1N1.

Les maladies émergentes et/ou réurgentes menaçant l'Homme sont nombreuses et nous ne pourrions citer que quelques exemples. Actuellement elles concerneront surtout les maladies à transmission vectorielle mais les risques émergents de zoonoses à partir d'un réservoir animal ne manquent pas, qu'il s'agisse de la faune sauvage, des animaux domestiques ou des nouveaux animaux de compagnie (NAC).

Concernant les maladies à transmission vectorielle, l'hypothèse d'une importation de fleurs exotiques dans la région de Maastricht, véritable carrefour aérien du commerce mondial des fleurs, pourrait expliquer l'apparition surprenante des virus exotiques de la fièvre catarrhale ovine (FCO) en 2006 ou du virus Schmallenberg en 2011.

L'Orbivirus de la FCO, appelée aussi « maladie de la langue bleue », a touché aussi des bovins lors de cette épidémie économiquement dramatique pour les éleveurs (la France, qui était indemne depuis 2010 grâce à une vaccination massive, vient d'être à nouveau touchée).

L'atteinte des bovins et des moutons par l'Orthobunyavirus de Schmallenberg s'est traduite par des baisses de production et des avortements (accompagnés d'un effet tératogène). Les fleurs expédiées dans la région de Maastricht devaient aussi être accompagnées de vecteurs porteurs de ces virus qui ont pu contaminer des ruminants, la présence de vecteurs autochtones dans les régions touchées ayant permis ensuite la pérennisation de la maladie.

D'autres exemples de maladies à transmission vectorielle sont toujours d'actualité, qu'il s'agisse des Flavivirus (zoonotiques comme les virus du Nil occidental, Usutu ou de l'encéphalite japonaise, ou le virus Zika chez l'Homme, ou encore le virus Tembusu chez le canard) ou de certaines maladies bactériennes, en particulier la maladie de Lyme ou l'anaplasmoose granulocytaire humaine.

Parfois, une autre cause d'émergence ou de réurgence peut être liée à la faune sauvage. Ce fut le cas très particulier des Henipavirus zoonotiques, virus Nipah et Hendra, qui ont émergé chez le porc et le cheval, transmis par des chauves-souris frugivores, mais aussi du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) dû à un *coronavirus* (peut-être associé à un métapneumovirus), une autre coronavirose (syndrome respiratoire du Moyen-Orient ou MERS), ayant été observée ensuite en Arabie Saoudite puis en République de Corée (le chameau semblant être le réservoir animal principal).

En France, les grandes prophylaxies réalisées par les vétérinaires ont permis l'élimination de deux zoonoses majeures, la tuberculose et la brucellose. Cependant l'infection du blaireau, des cervidés et des sangliers sauvages mettent en danger notre statut de pays indemne de tuberculose.

Par ailleurs, la découverte d'une contamination brucellique possible des élevages bovins du bassin du reblochon fermier au lait cru par des bouquetins infectés dans le massif du Baryg démontre les difficultés d'une prophylaxie pourtant nécessaire pour éliminer cette infection dans une population sauvage, certes protégée mais non menacée d'extinction (de plus ces bouquetins avaient été réintroduits en 1974 dans le massif du Baryg).

La mode actuelle des fermes pédagogiques et des « petting zoos », où l'on favorise un contact étroit entre les enfants et des animaux domestiques, en particulier des petits ruminants, ne doit pas nous faire oublier certains risques, surtout connus chez les très jeunes enfants tels que les colibacilles entérotoxigènes. Aux États-Unis et au Royaume-Uni, il y a eu suffisamment de cas dramatiques de syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) observés chez des enfants âgés de moins de 6 ans pour que l'on recommande la mise en place de mesures de biosécurité pour éviter un SHU, une cryptosporidiose ou toute autre zoonose.

D'autres épidémies peuvent être observées, comme ce fut le cas de la fièvre Q observée en Hollande à partir de 2008 du fait de fermes caprines trop proches des zones urbaines (3 522 cas aigus sur 44 000 infections). Enfin, signalons le risque émergent de l'hépatite E du fait du réservoir domestique (porc, lapin) ou sauvage (cervidés).

De petits animaux de compagnie autres que le chien et le chat (nouveaux animaux de compagnie ou NAC) sont parfois considérés comme une solution alternative pour éviter un animal trop encombrant dans un appartement. Cependant, on peut s'étonner

de la méconnaissance du risque, certes sporadique mais pouvant se révéler mortel, de certaines affections telles que les salmonelloses transmises principalement par les reptiles, de la streptobacillose (ou fièvre de la morsure du rat) et de la chorioméningite lymphocytaire transmise par la souris et le hamster doré.

Enfin de nouveaux virus ou de nouvelles bactéries peuvent nous menacer. Par exemple, devons-nous avoir peur des nouveaux virus géants découverts du fait du réchauffement climatique dans le permafrost sibérien ? Ou encore, l'emploi de nouvelles technologies telles que le Maldi-Tof

(spectromètre de masse couplant une source d'ionisation laser assistée par une matrice et un analyseur par temps de vol) nous permettra peut-être de découvrir rapidement de nouvelles bactéries occasionnellement pathogènes, à la condition d'associer ces découvertes à une excellente expertise clinique. La découverte depuis avril 2013 des premiers cas d'infections humaines en Chine provoqués par un virus influenza aviaire faiblement pathogène pour les oiseaux H7N9 peut être inquiétante (677 cas confirmés, dont 275 décès au 4 septembre 2015), car seule l'interdiction des marchés de volailles vivantes s'est révélée efficace pour limiter les contaminations, mais le risque d'une nouvelle vague de contaminations n'est pas exclu.

MALADIES ÉMERGENTES : nouvelles menaces ?

☞ Qu'avons-nous appris des dernières crises ?

- ☞ **Une menace réelle surestimée : l'encéphalopathie spongiforme bovine**
- ☞ **Une menace hypothétique : pandémie humaine et « grippe aviaire »**

☞ Maladies émergentes et/ou réurgentes

- ☞ **Maladies à transmission vectorielle**
 - * **Fièvre catarrhale ovine et maladie de Schmallenberg**
 - * **Flavivirus**
 - * **Fièvre de la vallée du Rift**
 - * **Maladies bactériennes**
- ☞ ***Henipavirus***
- ☞ **Faune sauvage réservoir de maladies émergentes et/ou réurgentes**
- ☞ **Risques émergents liés aux animaux domestiques**
- ☞ **Risques émergents liés aux animaux de compagnie**

☞ Nouveaux virus ou nouvelles bactéries ?

Conclusion

Certaines maladies ont disparu grâce aux progrès des méthodes de prévention (exemple de la variole humaine et de la peste bovine). Il n'en reste pas moins que les risques d'importation de nouvelles maladies, zoonotiques ou non, en Europe sont encore nombreux. Les vétérinaires du terrain seront souvent en première ligne, mais cela implique qu'ils

soient sensibilisés et formés au diagnostic de maladies inhabituelles dans la pratique courante.

Référence

Jeanne Brugère-Picoux, Jean-Pierre Vaillancourt *et al.* Manuel de pathologie aviaire (2000) Éditions AFAS, 720 pages.

LES JUMEAUX SE RESSEMBLENT-ILS ?

Modératrice : Marie-Françoise MERCK, Chargée de recherche honoraire à l'INSERM

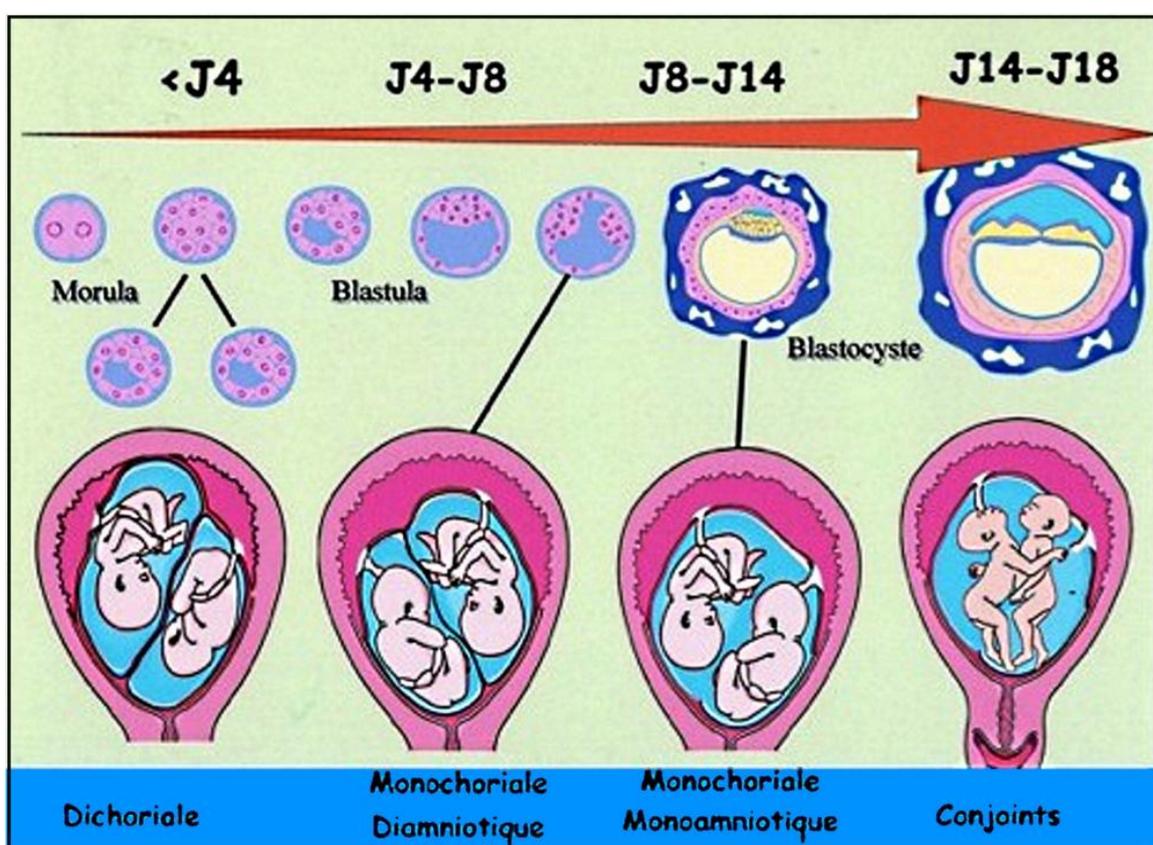
ONDINE BOMSEL-HELMREICH

Directrice de recherche honoraire au CNRS

Les presque pareils

Quand nous rencontrons des jumeaux identiques, nous les regardons avec perplexité. Oui, ils se ressemblent extraordinairement et cette ressemblance nous fascine et nous trouble, car il nous fait douter de

notre propre unicité puisque nous voyons qu'un humain peut avoir un double. Par leur existence, notre propriété la plus intrinsèque, notre individualité sont mises en question.



Stades de division des monozygotes : différences des membranes et placenta

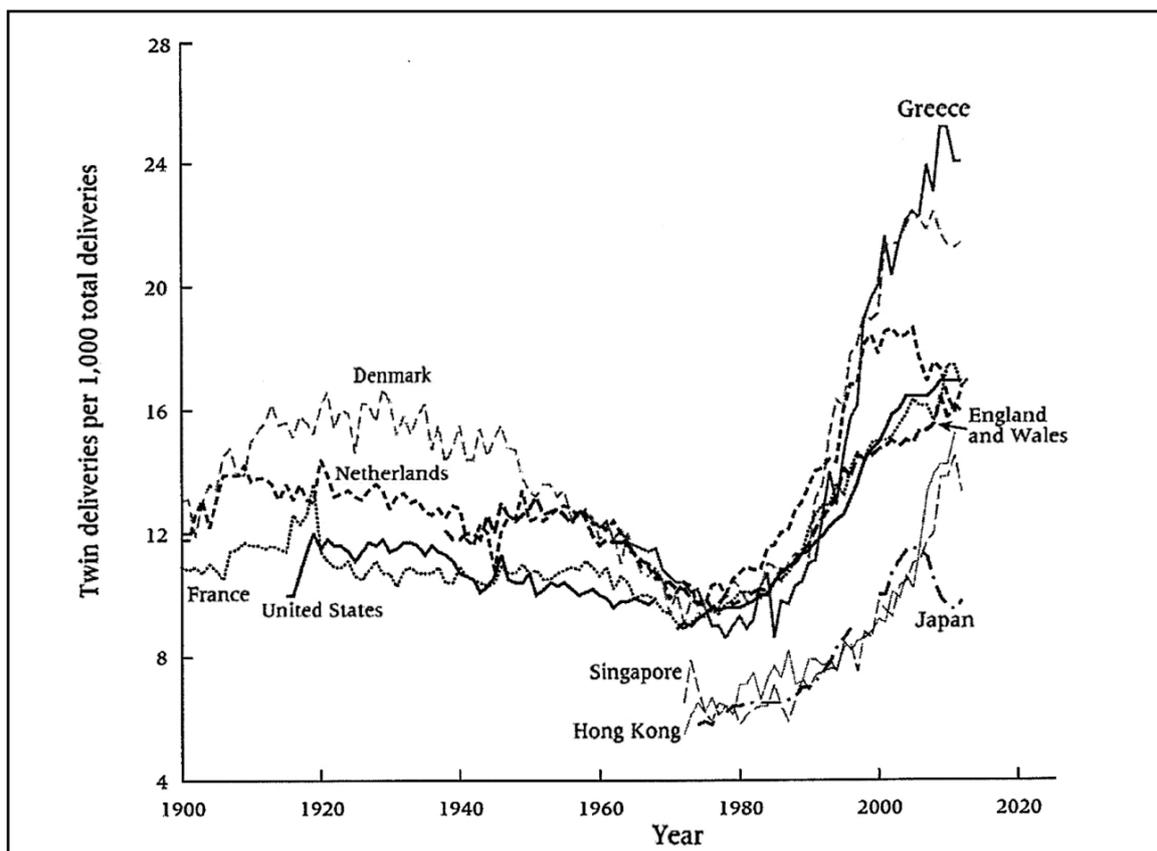
Pourtant, la gémellité est relativement fréquente : en moyenne 1,2 pour cent des naissances sont gémellaires. Les deux tiers de ces jumeaux, les dizygotes (DZ), proviennent d'une double ovulation : deux ovocytes ovulés en même temps, fécondés par deux spermatozoïdes ; ils sont aussi différents l'un de l'autre que des frères et sœurs, puisqu'ils peuvent être de sexe différent. Leur fréquence dépend des différences ethniques de la quantité d'hormone ovulatoire sécrétée. Les asiatiques ont moitié moins de jumeaux que les caucasiens (euro-américains) qui, eux-mêmes, ont moitié moins de jumeaux que

les ethnies africaines. Comme les monozygotes (MZ), ils partagent néanmoins la même vie intra-utérine.

Le nombre de jumeaux monozygotes correspond au tiers des jumeaux qui naissent (de 3,5 à 5 pour mille). À l'origine, il n'y a qu'un seul ovocyte fécondé par un seul spermatozoïde : ces jumeaux ont donc une même origine génique. Cet ovocyte unique en se développant se divisera en deux pendant les quatorze jours suivant la fécondation. Cette division est la conséquence de la fragilité de l'ovocyte induite par des retards dans la décharge hormonale au moment de l'ovulation qui provoquent une ovopathie,

une surmaturité ovocytaire. Contrairement aux hypothèses précédentes, cette gémellité n'est donc pas un accident. Environ trente pour cent des jumeaux proviennent d'une division de l'ovocyte pendant les 72 heures suivant la fécondation du stade 2 cellules au stade 8 cellules. Les membranes qui les entourent correspondent alors à ceux des jumeaux dizygotes. Ils sont ainsi moins fragiles que la majorité des jumeaux monozygotes (70 %) qui se

séparent entre 72 heures et J8, et plus rarement entre J8 et J14 après la fécondation et qui en diffèrent aussi bien par les membranes que le placenta. À cause de la pratique de la procréation médicalement assistée (PMA) et en particulier de la fécondation *in vitro* (FIV), le nombre de jumeaux DZ mais aussi MZ a perceptiblement augmenté dans le monde. Aujourd'hui en France 25 pour cent des grossesses après PMA sont gémellaires.



Augmentation des naissances gémellaires depuis la pratique de la PMA, Procréation Médicalement Assistée (Source : Pison et al., 2015)

Dans tous les cas, cette grossesse est plus fragile que celle d'un embryon unique depuis le moment de la conception jusqu'au moment de la naissance. Les jumeaux, en particulier les monozygotes, ont plus de malformations que les singuliers et les jumeaux sont plus fragiles que les jumelles. Grâce à l'examen échographique, on a mis en évidence une importante mortalité, soit d'un des jumeaux, soit des deux ensemble au cours de la grossesse.

Depuis la fin du XIXème siècle les études scientifiques ne définissaient les jumeaux que par la ressemblance très grande de leurs caractères physiques (phénotype). On les étudiait dans le but de comprendre si le milieu pouvait avoir une action sur la transmission des caractères héréditaires. Galton(1875) formula cette hypothèse comme « nature vs. nurture », hérédité contre milieu, et

décida que l'hérédité seule jouait un rôle dans la formation de l'individu. Cette hypothèse était acceptée pendant pratiquement un siècle. Depuis une trentaine d'années, de plus en plus souvent des discordances phénotypiques entre jumeaux monozygotes sont décrites, y compris des différences chromosomiques. Les études de ces discordances essaient d'élucider le rôle de l'hérédité dans les pathologies les plus diverses en recherchant si certains marqueurs biologiques de ces pathologies se trouvent chez le jumeau atteint et non chez le jumeau sain. Les récentes observations de l'épigénèse qui se produit dans le milieu intra- utérin expliquent les différences qu'on peut observer entre les deux jumeaux. En conséquence de la fréquence de ces discordances, la définition de jumeaux identiques pour désigner des jumeaux monozygotes est devenue obsolète.

Cette hypothèse d'identité totale de jumeaux retarda longtemps la caractérisation des éléments propres aux caractères spécifiques de la gémellité. Retard dans l'apprentissage de la langue, mais création complémentaire d'une *cryptophasie* (langage spécifique inventé et utilisé par les jumeaux), liens très étroits, parfois fusionnels, parallèlement à des difficultés de socialisation, existence d'une relation dominant-dominé entre les deux jumeaux. Cette relation trop intense peut même devenir trop pesante et se transformer en désir de s'en affranchir. Tous ces caractères se retrouvent chez l'ensemble des jumeaux, les DZ les manifestant avec moins de force que les MZ ; les jumeaux DZ de sexe différent occupent une position intermédiaire. Le psychologue René Zazzo explique ces caractères par le micromilieu qu'ils forment ensemble ; leur vie en couple les isole du reste de la famille. Pourtant, ce sont les parents qui gémellent leurs enfants en les traitant trop souvent, et malgré les tentatives

contraires des parents modernes, comme une unité, « les jumeaux », et qui les poussent à développer ces attitudes spécifiques. Car, comme les jumeaux le reconnaissent eux-mêmes, qu'ils soient dizygotes ou monozygotes, ils forment un groupe humain à part. Pour la majorité d'entre eux, cette communauté est une source de sécurité et de bonheur qui les accompagne pendant toute leur vie, alors que pour nous, les singuliers, la certitude de l'unicité de notre personnalité nous est nécessaire pour nous réaliser et nous satisfaire.

Références

Bomsel-Helmreich O. et Al Mufti W. : *Existe-t-il deux êtres humains identiques ?* in Actes de Savoir : La Reproduction, 1/2006, p.33, P.U.F.

Pison G, Monden C., Smits J. : *Twinning rates in developed countries: trends and explanations.* Population and Development Review 41 (4): Dec 2015, 629.

22 mars 2016, Institut Curie

NEUROGÉNÈSE, STRESS ET VIEILLISSEMENT

Modératrice : Rodica RAVIER, Directrice de recherche honoraire au CNRS

NORA ABROUS

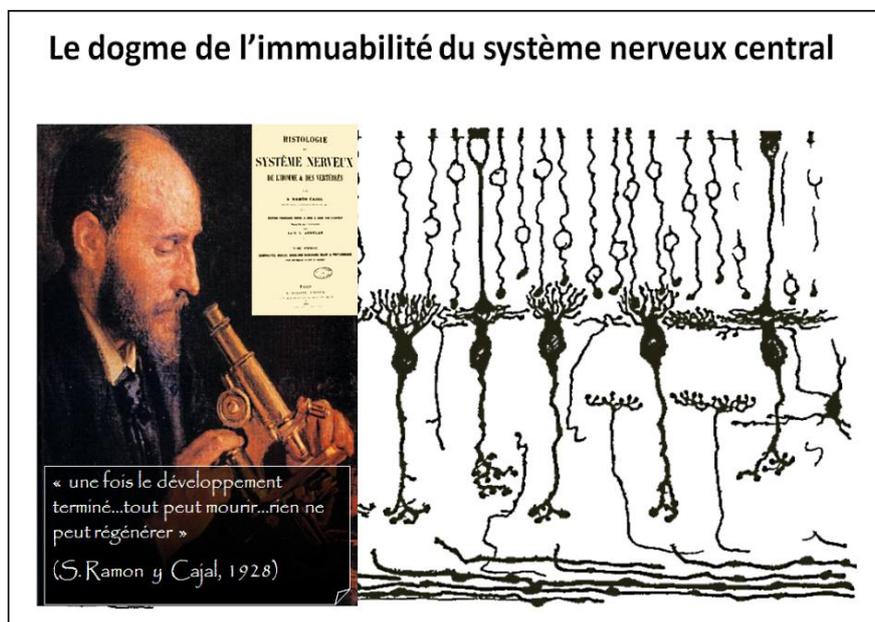
Directrice de Recherche INSERM

Responsable de l'équipe Neurogénèse et Physiopathologie", UMR862, Université de Bordeaux

Catherine BELZUNG

Professeur de Neurosciences, Membre de l'Institut Universitaire de France

Responsable de l'équipe Imagerie et Cerveau, INSERM U930, Département de Neurosciences à Tours



Adaptation et plasticité neuronale

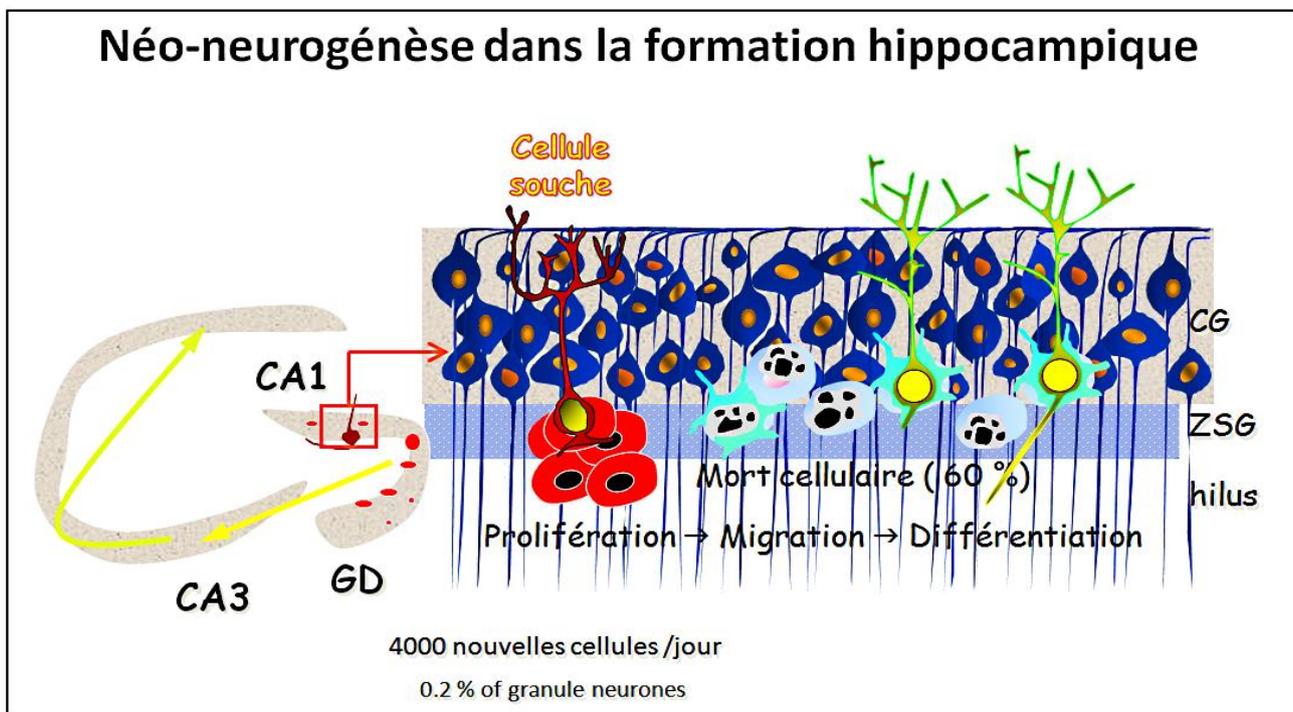
L'acquisition et la conservation d'une information liée à une expérience de vie et dont la restitution conduit à des modifications du comportement permettent à l'individu de réagir et de s'adapter aux nouvelles situations de vie. Cette capacité d'adaptation comportementale est liée à la formation de traces appelées aussi *engrammes*.

Cependant certaines traces peuvent se révéler sources de désadaptations possibles lorsque les interventions de l'environnement (par exposition à des stress, des agents toxiques) sont délétères. Ces interventions sont d'autant plus délétères quand elles interviennent lors des phases critiques du développement. L'interaction de ces expériences avec des facteurs génétiques est au cœur du

déterminisme de la « personnalité », de la constitution de patrons psychobiologiques qui peuvent être adaptés ou désadaptés. La formation d'engramme fait appel à des remaniements des réseaux neuronaux.

Selon la théorie neuronale de Ramon y Cajal « l'exercice mental est capable d'améliorer l'organisation cérébrale en favorisant le développement de l'appareil dendritique et du système de collatérales axonales dans les régions cérébrales les plus utilisées ».

Depuis, diverses formes de plasticité neuronale ont été impliquées dans le stockage d'information. Ce n'est que « récemment », que la possible implication de nouveaux neurones dans la création de traces a été investiguée.



Neurogénèse dans le cerveau adulte

La *néo-neurogénèse* représente un processus complexe comprenant plusieurs étapes. Les nouveaux neurones sont créés à partir de cellules souches ayant la capacité de proliférer et de donner naissance à des types cellulaires différents. Ces cellules souches, localisées à l'interface du hile et de la couche granulaire (zone sous-granulaire), se divisent et donnent naissance à de nouvelles cellules post-mitotiques qui migrent d'abord tangentiellement avant de pénétrer dans l'épaisseur de la couche granulaire. Seule une partie (40 %) des cellules néoformées va survivre, les autres périssent dans la semaine qui suit leur naissance. Dans les mois qui suivent, les néo-neurones deviennent matures et s'intègrent dans les réseaux du gyrus denté.

Néo-neurogénèse et mémoire

Aujourd'hui, de nombreux travaux illustrent une relation étroite entre production de néo-neurones et fonctions mnésiques. Ces données s'articulent autour de deux grands axes de recherche qui s'intéressent au rôle de la néo-neurogénèse dans les capacités de mémoire et, réciproquement, à l'influence de l'apprentissage sur la néo-neurogénèse. L'utilisation d'approches génétiques a permis de démontrer que les néo-neurones ont un rôle clef dans l'apprentissage de tâches mnésiques complexes qui nécessitent l'utilisation flexible d'informations acquises dans des configurations différentes. Ils jouent aussi un rôle critique lors de l'encodage de contextes similaires. Le rôle des néo-neurones dans l'oubli – un processus nécessaire pour le bon

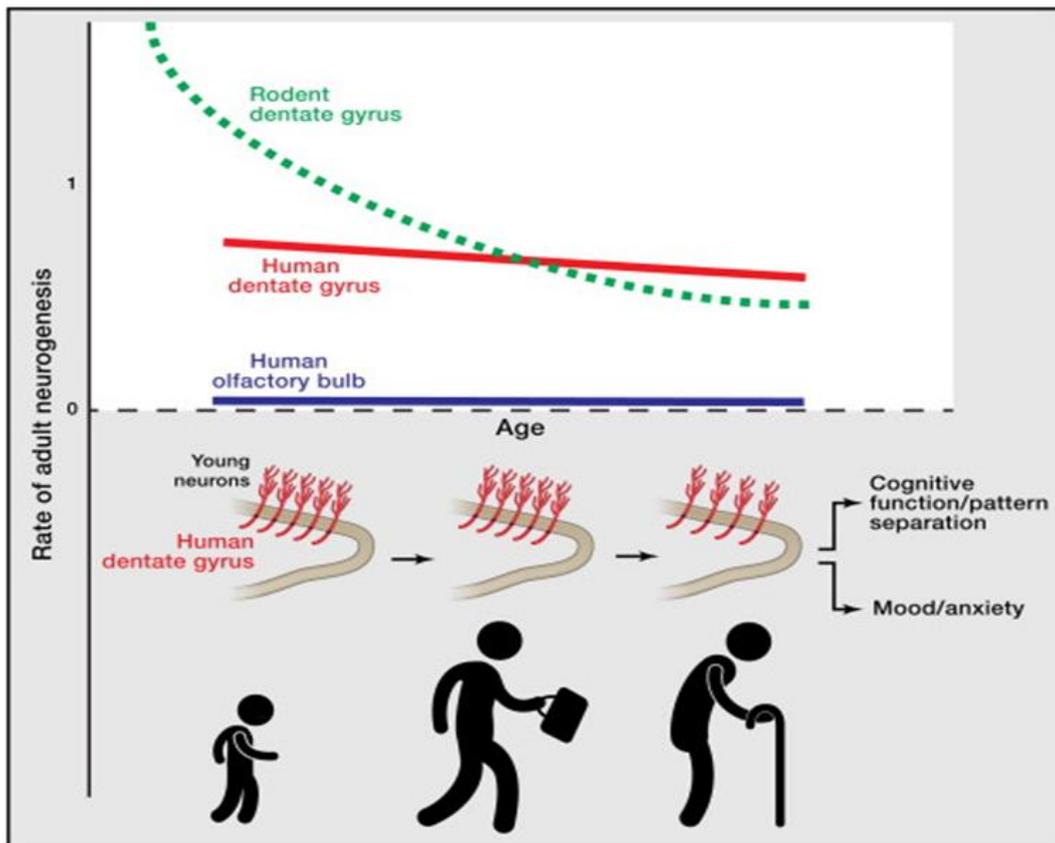
fonctionnement de la mémoire, car il permet d'éliminer tout ce qui pourrait encombrer inutilement le cerveau – a été mis en exergue.

Ainsi, après apprentissage, des nouveaux neurones doivent être éliminés pour que la trace mnésique puisse être stabilisée. Apprendre et mémoriser régule la production de néo-neurones : un pool particulier de néo-neurones immatures est sélectionné au détriment d'autres encore plus immatures ; d'autres sont éliminés.

Ces données, qui rappellent les théories développementales de la stabilisation sélective ou du Darwin neuronal, promeuvent l'idée d'une *néoténie* de certaines régions du cerveau adulte qui conservent des caractéristiques immatures. Les neurones qui « ont appris » à survivre voient leur maturation accélérée : ils développent plus vite des dendrites complexes en comparaison de neurones dit *naïfs*. Cette plasticité structurale n'est pas l'apanage des neurones immatures. En effet, même âgés de plusieurs mois, les néo-neurones matures voient leur arborisation dendritique décuplée lorsque ils sont soumis à des apprentissages.

Néo-neurogénèse, Mémoire, Vieillesse

Au cours du vieillissement, l'atteinte progressive du cerveau est la principale cause de perte d'autonomie. Elle se traduit en particulier par un déclin des capacités cognitives qui se fait à des vitesses variables et avec une gravité différente en fonction des individus. Ces différentes constitutions psychobiologiques ont été reliées au degré d'atteinte ou de préservation de la formation hippocampique. En prenant en compte ces différences inter-individuelles, nous avons montré que la production de néo-neurones, mesurée 1-2 mois après l'épreuve comportementale, est supérieure chez des vieux rats ayant des capacités mnésiques préservées (rats performants, Perf) en comparaison de rats présentant des troubles de l'apprentissage (rats non performants, Non Perf). Ces résultats indiquent que, chez l'animal âgé ne présentant pas de troubles cognitifs (vieillesse dit « réussie »), un certain potentiel de plasticité serait préservé. En revanche, chez l'animal âgé présentant des troubles cognitifs (vieillesse dit « pathologique »), les capacités de neuroplasticité seraient quasi inexistantes.



Plus récemment, nous nous sommes intéressés aux neurones générés avant l'épreuve comportementale. Nous avons montré que les neurones formés tout au long de la vie adulte, sont recrutés en fin d'apprentissage chez les rats Perf. Ces neurones,

formés des mois, des années avant, permettraient d'encoder, stocker les nouvelles informations. En revanche, chez les animaux Non Perf, les néo-neurones ne sont pas recrutés et la formation d'engramme est défectueuse. Ces résultats ont

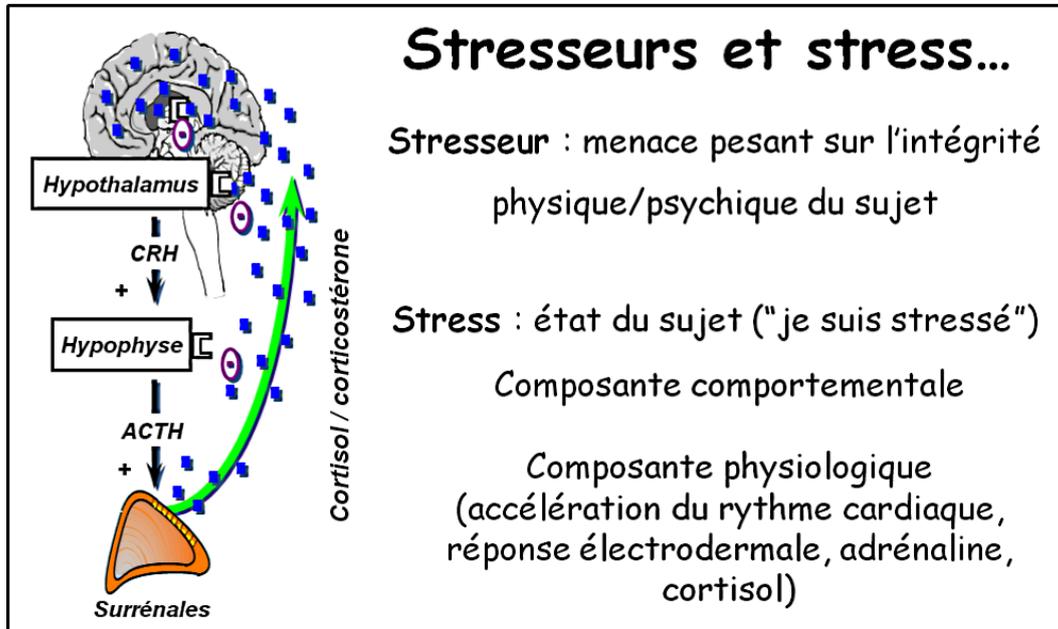
apporté un éclairage nouveau sur le rôle de la néo-neurogénèse au cours du vieillissement et ont corroboré l'importance du rôle des néo-neurones dans la mémoire spatiale.

Néo-neurogénèse, Mémoire, Stress

Le terme « stress » est sans doute l'un des termes les plus répandus dans notre monde contemporain : il

s'agirait de l'un des rares mots que l'on retrouve exprimé à l'identique dans la plupart des langues.

Plus scientifiquement, on distingue le *stress* (qui est l'état induit chez un sujet) du *stresseur* (qui concerne ce qui vient menacer l'équilibre physique ou psychique du sujet).



Les états de stress sont le plus souvent adaptatifs et permettent au sujet d'affronter les différents défis imposés par l'environnement. Néanmoins, si les stresseurs dépassent les capacités d'adaptation du sujet en raison de leur intervention lors de la période critique du développement (stress périnataux), de leur intensité (par exemple un traumatisme comme un attentat terroriste), de leur prévisibilité et chronicité, de leur durée (on peut supporter de sortir 5 min en T-shirt dans un environnement à -5°C, mais s'il s'agissait d'y rester 24 h, ce serait plus difficile), de la constitution psychobiologique des individus (certains sont résilients d'autres vulnérables), de leur environnement (support social riche ou inexistant), de leur background génétique, ils peuvent induire des états pathologiques variés comme la dépression majeure, l'anxiété, les états de stress post-traumatiques, des troubles cognitifs et des addictions.

Lors de l'application de stresseurs, les sujets présentent diverses altérations biologiques, telles qu'une libération d'hormones du stress comme le cortisol. La sécrétion de ces substances permet de mieux affronter les stresseurs, mais elle peut aussi devenir nocive, en particulier pour le cerveau. En effet, ces substances sont capables de pénétrer dans

le cerveau, où elles se fixent sur des récepteurs spécifiques et où elles peuvent induire des effets neurotoxiques. Certaines régions du cerveau comme l'hippocampe sont particulièrement sensibles à ces effets neurotoxiques.

Malheureusement, l'hippocampe permet, en temps normal, de réguler la sécrétion d'hormones du stress : la destruction de certaines de ces cellules va donc compromettre cette fonction, amplifiant la sécrétion de cortisol suite à un stresseur, et donc accentuant encore davantage la destruction des cellules en question. Il s'agit d'un cercle vicieux.

Deux types de cellules sont particulièrement concernées : les cellules granulaires du gyrus denté de l'hippocampe, et les cellules en cours de prolifération/en cours de maturation.

Nous montrons :

- a) que la corticostérone inhibe la production de nouveaux neurones via les récepteurs de type II ;
- b) qu'il existe chez les sujets jeunes des variations interindividuelles dans les capacités de néo-neurogénèse, qui sont associées à un fonctionnement différentiel de l'axe corticotrope ;
- c) que le stress chronique - qu'il intervienne chez l'adulte ou au cours du développement - diminue la neurogénèse et entraîne des troubles de mémoire ;

- d) que certaines de ces cellules néoformées sont effectivement affectées par divers stressseurs en fonction de leur localisation dans l'hippocampe ;
- e) que la normalisation de l'axe corticotrope (par « handling » ou par surrénalectomie) restaure les fonctions cognitives et la production de néoneurones ;
- f) que la restauration d'un niveau normal de ces cellules, suite à une manipulation génétique ou suite à un traitement pharmacologique, permet la rémission des symptômes déclenchés par les stressseurs.

Cependant, la rémission de ces états de stress est aussi possible via d'autres mécanismes. Ces données sont cruciales pour les pathologies liées au stress.

Références

- C. Belzung (2007) : *Biologie des émotions*, Éd. De Boeck, 480 pages.
- C. Belzung (2012) : *Neurobiologie des émotions en 40 pages* (e-book), Éd. uppr (www.uppreditions.fr).

1er juin 2016, Institut Pasteur

(en partenariat avec l'AFAS, Association Française pour l'Avancement des Sciences)

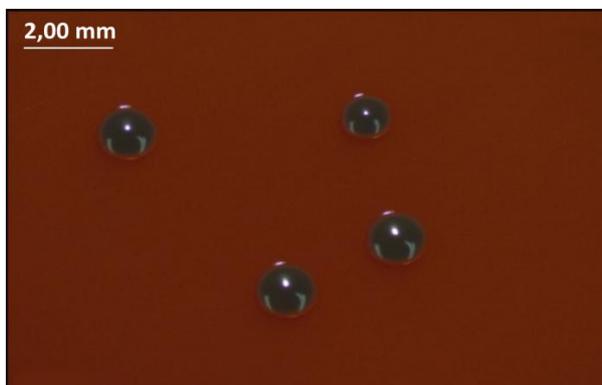
VACCINS, STRATÉGIE VACCINALE ET SURVEILLANCE

Modératrice : Martine COURTOIS, professeure honoraire au CNAM, Conservatoire National des Arts et Métiers

NICOLE GUISO

Ex-responsable de l'Unité de Recherche « Prévention et Thérapies Moléculaires des Maladies Humaines »
 Ex-directrice des Centres Nationaux de Référence
 de la Coqueluche et autres bordetelloses et des Corynebactéries du complexe diphtheriae

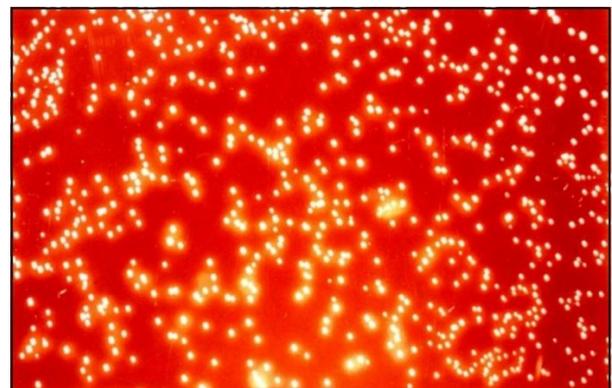
Le modèle des vaccins coquelucheux et diphtérique



Culture de *Corynebacterium diphtheriae* sur milieu de Tinsdale

La diphtérie et la coqueluche sont deux maladies respiratoires très sévères qui peuvent atteindre l'homme quel que soit son âge. Elles sont parmi les plus anciennes maladies à prévention vaccinale. Après plusieurs décennies d'utilisation des vaccins diphtérique et coquelucheux, quelles sont les conséquences de leur utilisation ?

L'incidence de la diphtérie et de la coqueluche a considérablement diminué depuis l'introduction de la vaccination. Cependant, si la diphtérie est bien contrôlée, la coqueluche ne l'est toujours pas. De



Culture de *Bordetella pertussis* sur milieu de Bordet Gengou

plus, les classes d'âge touchées par ces maladies, la transmission de ces maladies et les agents de ces maladies ont évolué depuis l'introduction de la vaccination et une poursuite de la surveillance de ces maladies, que l'on pensait oubliées, doit être poursuivie afin d'adapter régulièrement les stratégies vaccinales.

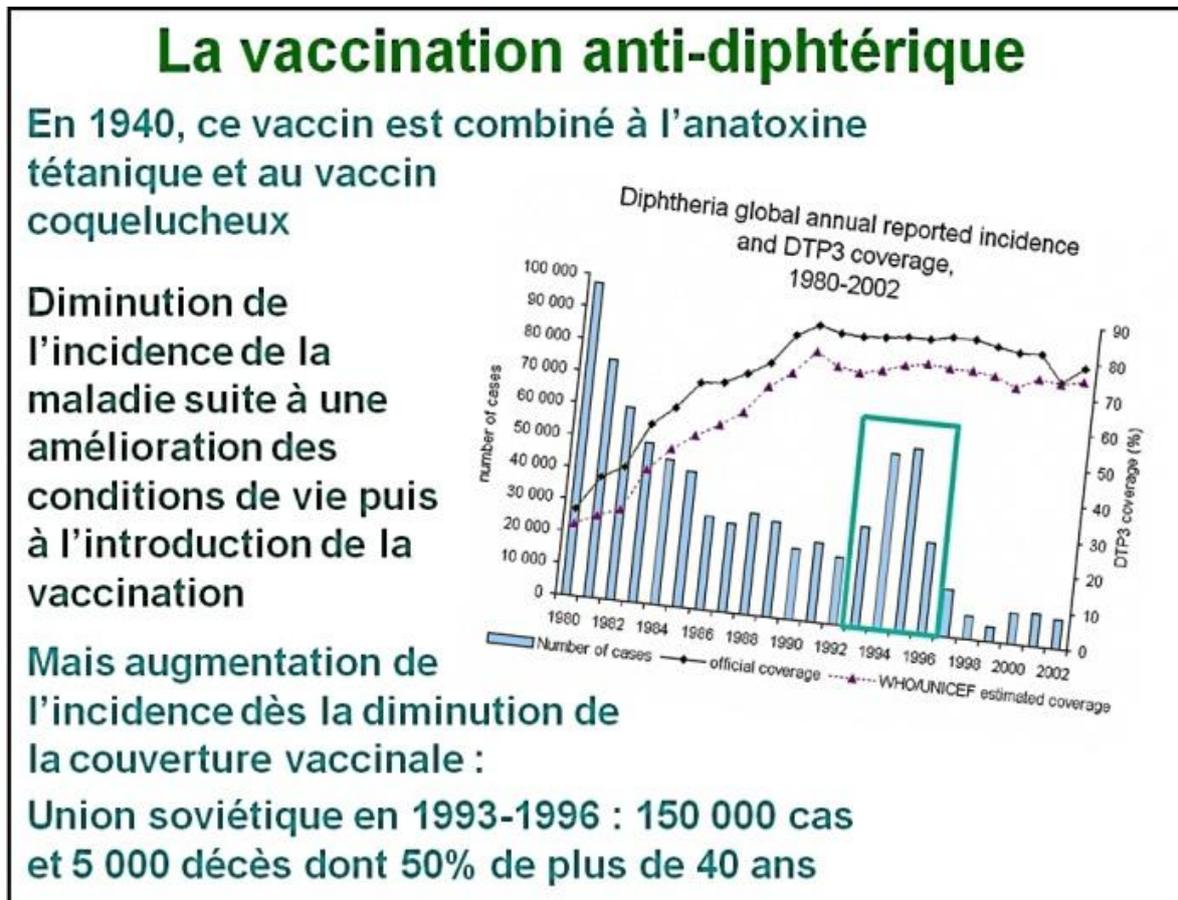
La vaccination diphtérique

La diphtérie est une maladie très ancienne, déjà connue sous Hippocrate. Elle se présente sous deux

formes, respiratoire ou cutanée. La transmission se fait par aérosols ou par le toucher.

Les deux types de maladies ont pour agent des bactéries : *Corynebacterium diphtheriae* et beaucoup plus rarement *C. ulcerans*, toutes les deux capables de produire la toxine diphtérique quand elles sont infectées elles-mêmes par un phage. Cette toxine a été rapidement identifiée et purifiée et un vaccin dit *acellulaire* a été développé, composé de toxine

diphtérique inactivée chimiquement. Avant l'introduction de la vaccination, la maladie était observée dans le monde entier cycliquement tous les 10-12 ans. Il était rare que les enfants de moins de six mois soient infectés, suggérant que l'immunité maternelle était importante pour leur protection. Cette maladie était rare chez les adultes en raison de leur immunité due aux rappels naturels réguliers par contact avec des personnes infectées



Après l'introduction de la vaccination dans les années 1940, l'incidence de la diphtérie a considérablement diminué et dans les années 1980 elle est devenue exceptionnelle dans la plupart des pays industrialisés. Cependant, une importante épidémie eut lieu dans les années 1990 dans les pays de l'ex-URSS, avec 150 000 cas et 5 000 décès, principalement chez les adultes. Cette épidémie était essentiellement due à une baisse de l'immunité de la population en raison d'une diminution de la couverture vaccinale et de la disparition des rappels naturels. Cet épisode a ainsi montré qu'une couverture vaccinale élevée était indispensable pour contrôler la maladie chez l'enfant mais aussi chez les adolescents et les adultes.

Grâce à la surveillance de la maladie, deux autres observations ont été faites ces dernières années dans les pays à haute couverture vaccinale :

- 1) il n'y a plus de cas autochtones dus à *C. diphtheriae*, mais on observe des cas importés par des patients non à jour de leur vaccination ;
- 2) il existe des infections dues à des *C. ulcerans* produisant la toxine. Des infections sévères, certaines mortelles, ont été observées en Europe et Amérique du Nord chez des personnes âgées, insuffisamment immunes, en contact avec des animaux de compagnie comme les chats et les chiens. Ceci indique que les personnes âgées sont insuffisamment vaccinées malgré les recommandations vaccinales.

La vaccination coquelucheuse

La coqueluche est une maladie respiratoire aussi contagieuse que la rougeole et elle est particulièrement dramatique pour les nourrissons et les personnes à risque telles les femmes enceintes

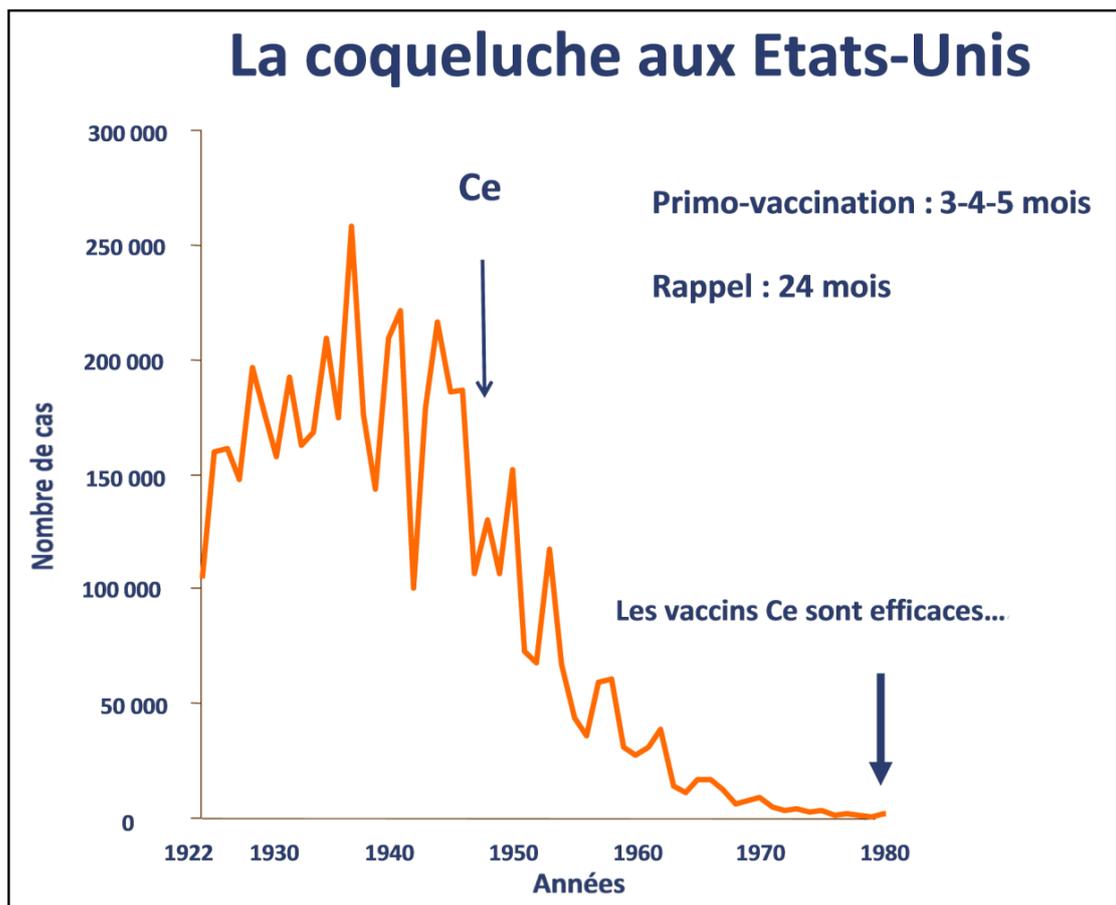
ou les personnes âgées. C'est une maladie récente, apparue il y a environ 500 ans.

Les symptômes cliniques de la coqueluche durent en général 6–12 semaines, quelquefois plus longtemps. Ils comportent trois périodes :

1) une période dite catarrhale, peu différente d'une infection respiratoire virale et très atypique de 7 à 14 jours, pendant laquelle la personne est très contagieuse ;

2) une période paroxystique, qui dure entre 6 à 8 semaines, sans fièvre, où la toux est le symptôme principal, apparaissant par quintes. La reprise inspiratoire est souvent difficile et suivie d'apnée, bradycardie, cyanose, vomissements, côte cassée ;

3) une phase de convalescence, qui se fait lentement avec diminution progressive des quintes de toux.



Cette maladie est cyclique, encore actuellement, tous les 3 à 5 ans. Les agents de la maladie sont *Bordetella pertussis* et plus rarement *B. parapertussis*. Ce sont des bactéries difficiles à isoler et cultiver. Avant l'introduction de la vaccination, la maladie était considérée comme pédiatrique. Contrairement à *C. diphtheriae*, les difficultés à cultiver *B. pertussis* ont empêché d'isoler rapidement une toxine et le premier vaccin qui a été développé a été un vaccin coquelucheux composé de bactéries entières inactivées à la chaleur ou chimiquement (vaccin Ce).

Comme la maladie était considérée comme pédiatrique, seuls les nourrissons ont été vaccinés. Cette vaccination a permis une diminution très

importante de la mortalité et de la morbidité dues à la coqueluche.

Cependant les vaccins Ce :

- 1) sont très difficiles à produire de façon reproductible et leur efficacité est variable, de 35 % à 94 %.
- 2) induisent une durée de protection courte... tout comme la maladie naturelle. En effet, il a été observé, environ 25 ans après l'introduction de la vaccination, un changement d'une transmission de la maladie d'enfants à enfants par une transmission d'adolescents-adultes à nouveau-nés non vaccinés, pour qui la maladie peut être mortelle. Cette observation a montré que les adolescents ayant été vaccinés dans l'enfance ou les adultes ayant eu la maladie étant jeunes n'étaient plus immuns en raison de la disparition de rappels naturels, c'est-à-dire de contacts avec

des enfants infectés. L'immunité vaccinale, tout comme l'immunité infectieuse, est donc de courte durée indiquant la nécessité de rappels vaccinaux ;

- 3) induisent des effets secondaires, réversibles, les empêchant d'être utilisés pour des rappels vaccinaux !

Après des dizaines d'années de recherche, plusieurs protéines bactériennes impliqués dans la virulence de la bactérie ont été isolées et purifiées. Des vaccins coquelucheux acellulaires constitués de 1 à 5 protéines purifiées et inactivées ont été développés (vaccins *Ca* pour l'enfant et *ca* pour l'adolescent et l'adulte, car ils contiennent des quantités plus faibles de protéines bactériennes). Ces vaccins induisent moins d'effets secondaires et peuvent être utilisés pour des rappels vaccinaux. Les deux types de vaccins ont montré une efficacité certaine vis-à-vis de la maladie sévère mais induisent une immunité de courte durée (entre 5 à 8 ans) qui serait un peu plus courte après vaccination avec les vaccins *Ca*.

L'Amérique du Nord et l'Europe n'utilisent plus que ces vaccins *Ca* et *ca* depuis la fin des années 1990 mais la plupart des autres régions du monde utilisent toujours des vaccins *Ce*.

En 2012-2013 un cycle important de coqueluche a eu lieu. Les raisons seraient multiples :

- 1) diagnostic moléculaire de la maladie plus sensible depuis quelques années ; diminution de la couverture vaccinale dans certaines régions
- 2) recommandations vaccinales mal suivies ;
- 3) différences entre l'immunité induite par les vaccins *Ca* (ciblant quelques protéines bactériennes) et *Ce* (ciblant la bactérie entière) ;
- 4) changement des espèces bactériennes aussi bien *B. pertussis* que *B. parapertussi* dans les régions utilisant des vaccins *Ca*.

Ces changements n'impactent malheureusement pas la virulence de la bactérie ni sa transmission mais pourraient diminuer légèrement la protection induite par les vaccins. L'ensemble de ces raisons font que la surveillance de la coqueluche doit continuer afin d'adapter les stratégies vaccinales régulièrement.

Conclusion

Les vaccins diphtérique et coquelucheux ont permis une diminution très importante de la mortalité due à la diphtérie et la coqueluche.

Cependant, leur surveillance par les autorités de santé publiques nécessite une estimation régulière :

- 1) de la couverture vaccinale de la population ;
- 2) de la durée de l'immunité induite par la vaccination ;
- 3) de l'évolution de la population bactérienne ciblée par le vaccin en fonction de l'immunité de la population ;
- 4) et aussi l'évaluation régulière de la stratégie vaccinale choisie en fonction de l'épidémiologie de la maladie. Cette évaluation doit se faire en utilisant des définitions de cas précises et des diagnostics biologiques spécifiques et sensibles, qui sont modifiés en fonction de l'évolution de la technologie. Il est important de prendre en compte aussi les changements au niveau de la population, telle l'augmentation de l'âge de la vie, au niveau des modes de vie, tels l'alimentation et les déplacements, au niveau de la transmission de la maladie au sein des populations, etc.

La surveillance des maladies à prévention vaccinale doit donc être poursuivie, même lorsqu'une maladie semble contrôlée, afin d'adapter régulièrement les stratégies vaccinales. Il est important de se rappeler que les vaccins ne sont pas que pour les enfants !

Références

- Guiso N. (2014) Pertussis vaccination and whooping cough: and now what? *Expert Rev. Vaccines* 13(10):1163-5
- Tubiana S., Belchior E., Guillot S., Guiso N., Levi-Bruhl D. (2015) Monitoring the impact of vaccination on infant pertussis using an active hospital-based pediatric surveillance network: results from seventeen years' experience, 1996-2012, France. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 34(8):814-20
- Guiso N., Wirsing von König Ch. (2016) Surveillance of Pertussis: methods and implementation. *Expert Rev. Anti Infective Therapy* 14(7):657-67

CALENDRIER PRÉVISIONNEL DES PROCHAINES MANIFESTATIONS

Toutes les manifestations ont lieu l'après-midi à Paris sauf indication contraire

CONFÉRENCES-DÉBATS

AFAS : Association Française pour l'Avancement des Sciences

MURS : Mouvement Universel de la Responsabilité Scientifique

- **27 septembre 2016**, Institut Curie : « La monnaie va-t-elle disparaître ? », avec Michel Lelart.*
- **15 novembre 2016**, Institut Curie : « L'énergie et la vie : mécanismes fondamentaux et pathologies », avec Francis Haraux et Anne Lombès.
- **8 décembre 2016**, Institut Curie : « Médecine personnalisée », avec Pierre Tambourin (partenariat AFAS).
- **12 janvier 2017**, Institut Curie : « Rêves et Réalités », avec Pierre Etevenon et Gérard Ostermann.
- **7 mars 2017**, Institut Curie (en introduction à l'Assemblée générale mais ouvert à tous) : « Déontologie et publications », avec Hervé Maisonneuve (membre du MURS).
- **30 mars 2017**, Institut Pasteur : « Intérêt de l'erreur en sciences et en médecine », avec Laurent Degos (partenariat AFAS).

ATELIERS (discussion libre entre adhérents)

- **8 novembre 2016**, INSERM : « Évolution de la recherche et de ses métiers », avec Marie-Françoise Merck.*

VISITES (partenariat AFAS ; réservées aux adhérents sur inscription)

- **29 novembre 2016**, Saint Denis : Réserves du CNAM (2^{ème} visite).*

* Voir les détails dans les pages suivantes.

CHERCHEURS  **TOUJOURS**

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

soutenue par le CNRS et l'INSERM

Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, Paris 13^{ème} ; http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr
Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; chercheurs.toujours@inserm.fr

Organise une CONFÉRENCE-DÉBAT sur

LA MONNAIE VA-T-ELLE DISPARAÎTRE ?

par

Michel LELART

Directeur de recherche émérite au CNRS

Modératrice : Rodica RAVIER

*Directrice de recherche honoraire au CNRS
(rodica.ravier@orange.fr)*

Mardi 27 septembre 2016 à 14 h 30
Institut Curie, amphithéâtre Biologie du Développement
11-13 rue Pierre et Marie Curie, Paris 5^{ème}

Par application de l'État d'urgence et du plan Vigipirate :
accès limité aux personnes inscrites (mfmerck@gmail.com),
pièce d'identité exigible à l'accueil

CHERCHEURS  **TOUJOURS**

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

soutenue par le CNRS et l'INSERM

Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, Paris 13^{ème} ; http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr
Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; chercheurs.toujours@inserm.fr

Vous invite à participer à son

ATELIER

**(discussion libre entre adhérents)
sur le thème**

L'ÉVOLUTION DE LA RECHERCHE ET DE SES MÉTIERS

animé par

Marie-Françoise MERCK
Présidente de l'association

Mardi 8 novembre 2016 à 14 h 30
INSERM, 101 rue de Tolbiac, Paris 13^{ème}
Salle 133, dixième étage

Par application de l'État d'urgence et du plan Vigipirate :
accès limité aux personnes inscrites (rodica.ravier@orange.fr
fsainteny@gmail.com) et pièce d'identité exigible à l'accueil

CHERCHEURS  **TOUJOURS**

ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

soutenue par le CNRS et l'INSERM

Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr

Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; chercheurs.toujours@inserm.fr

**Organise, en partenariat avec l'AFAS
(Association Française pour l'Avancement des Sciences)**

VISITE COMMENTÉE DES RÉSERVES DU CNAM

(Conservatoire National des Arts et Métiers)

Une des plus riches collections au monde de l'histoire des sciences et techniques

Mardi 29 novembre 2016 à 15 h

Annexe du CNAM à La Plaine Saint-Denis

(RER B, La Plaine - Stade de France)

Visite gratuite destinée en priorité aux adhérents des deux associations n'ayant pu participer la première fois. Nombre de places limité : les inscriptions seront traitées dans l'ordre d'arrivée et les personnes retenues seront avisées du détail du rendez-vous.

**Par application de l'État d'urgence et du plan Vigipirate :
accès limité aux personnes inscrites (mfmerck@gmail.com),
pièce d'identité exigible à l'accueil**



CHERCHEURS TOUJOURS – ASSOCIATION FRANÇAISE DES CHERCHEURS SENIORS

Association scientifique inter-disciplines et inter-organismes soutenue par le CNRS et l'INSERM
Présidente d'honneur : Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel

*Siège : INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13 ; http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr
Correspondance : CNRS, Bâtiment H, 7 rue Guy Môquet, 94800 Villejuif ; chercheurs.toujours@inserm.fr*