

Schéma conventionnel de l'évolution de l'Univers (voir les explications au bas du Sommaire)

La
Lettre
de
CHERCHEURS
TOUJOURS

SOMMAIRE

SYNTHÈSE DES CONFÉRENCES-DÉBATS (septembre 2017 - juin 2018)	3
LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	3
<i>Patrice COURVALIN</i>	3
LA COSMOLOGIE	6
<i>Marc LACHIEZE-REY</i>	6
LE VOLUME DES CERVEAUX A-T-IL UN SENS ?	7
<i>Michel THIREAU</i>	7
ATTACHEMENTS, RÉCITS ET RÉSILIENCE	11
<i>Boris CYRULNIK</i>	11
<i>Gérard OSTERMANN</i>	12
LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	14
<i>Claude MONNERET</i>	14
<i>Yves COMBARNOUS</i>	18
NOUVELLES TECHNOLOGIES DANS LA LUTTE CONTRE LE VIRUS DU SIDA	21
<i>Françoise BARRE-SINOSSI</i>	21
PROCHAINES MANIFESTATIONS	25
<i>Conférence-débat prochaine : LA MALADIE DE LYME</i>	25
<i>Conférence-débat suivante : MIGRATIONS, MIGRANTS</i>	26
<i>Visite commentée prochaine : LE JARDIN DES PLANTES</i>	27

Photo de couverture

Source de l'image : <http://bicepkeck.org/media/History-of-the-Universe-BICEP2.jpg> (version francisée).

Il y a ~13,8 milliards d'année, émergence (*Big Bang*) puis expansion et refroidissement (de 10^{32} K à 3 K) de l'Univers traversant plusieurs étapes, très simplifiées ici : 10^{-43} s : ère de Planck (cf. flèche « Fluctuations quantiques »), en deçà de laquelle les lois connues de la physique ne sont plus applicables, en particulier la notion de temps, donc de « temps 0 », n'étant pas pertinente ; 10^{-36} s : grande unification des quatre forces fondamentales ; 10^{-32} s : Inflation brutale de l'Univers avec séparation des forces ; 10^{-6} s : formation des protons et neutrons ; 3-20 min : nucléosynthèse (création des noyaux d'atomes) ; $3,8 \cdot 10^5$ ans : libre circulation des photons, rayonnement du fond diffus cosmologique. $1,8-5 \cdot 10^6$ ans : premières étoiles et galaxies. $9 \cdot 10^9$ ans : formation du système solaire.

SYNTHÈSE DES CONFÉRENCES-DÉBATS

septembre 2017 - juin 2018

*Jeudi 12 octobre 2017, Institut Pasteur
(en partenariat avec l'AFAS, Association Française pour l'Avancement des Sciences)*

LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Modératrice : Rodica RAVIER, Directrice de recherche honoraire au CNRS

PATRICE COURVALIN

Professeur émérite à l'Institut Pasteur
Département de Microbiologie

Depuis le début de l'ère antibiotique, dans les années 1940, les bactéries pathogènes pour l'homme ont évolué vers la résistance et, dans de nombreux cas, vers la multi - voire la pan - résistance. À l'inverse de cette évolution constante, durant les deux dernières décennies, la

recherche en matière de découverte et de développement de nouveaux agents antibactériens a considérablement diminué. Ces tendances inverses ont entraîné une diminution importante des possibilités de choix thérapeutique.

Les mécanismes de résistance

Il en existe deux grands types :

- 1) La résistance intrinsèque (ou naturelle), qui est la présence d'un mécanisme de résistance chez tous les membres d'une espèce ou d'un genre bactérien et qui définit le spectre d'activité d'un antibiotique.
- 2) La résistance acquise, qui est la présence du mécanisme chez seulement certains isolats* de la même espèce ou du même genre.

Les antibiotiques sont regroupés en classes (ou familles) sur la base de leur structure chimique. Les membres d'une classe sont des molécules étroitement reliées qui, généralement, possèdent le même mode d'action. Ils sont donc soumis, au risque de la résistance croisée, c'est-à-dire qu'une bactérie résistante à l'un des membres de la classe sera résistante également à tous les autres membres. Le raisonnement en matière de

résistance doit donc se fonder sur la classe d'antibiotiques plutôt que sur une molécule isolée.

Les bactéries ont développé quatre mécanismes majeurs de résistance (Figure 1) :

- 1) modification de la cible qui conduit à la perte ou à la diminution de l'affinité de l'antibiotique pour sa cible ;
- 2) production d'une enzyme capable de neutraliser le pouvoir toxique de l'antibiotique ;
- 3) imperméabilité à l'antibiotique ;
- 4) efflux (ré-export) de l'antibiotique à l'extérieur des bactéries par des pompes qui requièrent de l'énergie.

L'objectif commun de ces divers mécanismes est d'empêcher l'interaction de l'antibiotique avec sa cible. Les mécanismes de résistance intrinsèques ou acquis ne sont pas différents sur le plan biochimique.

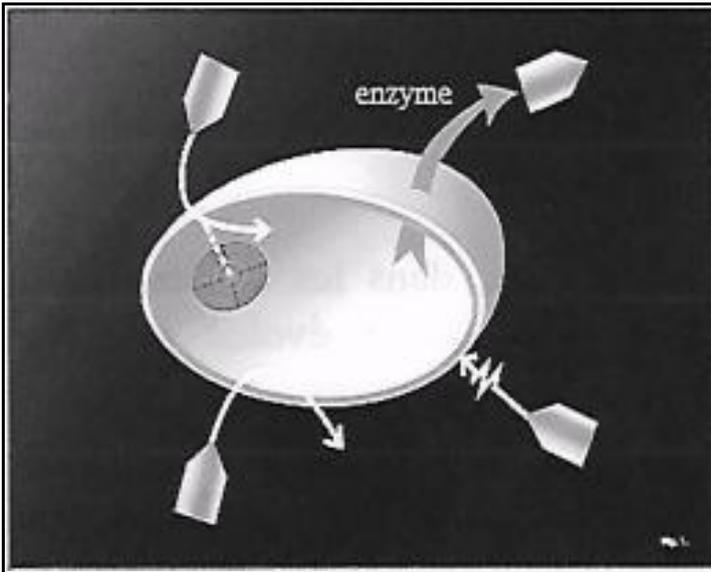
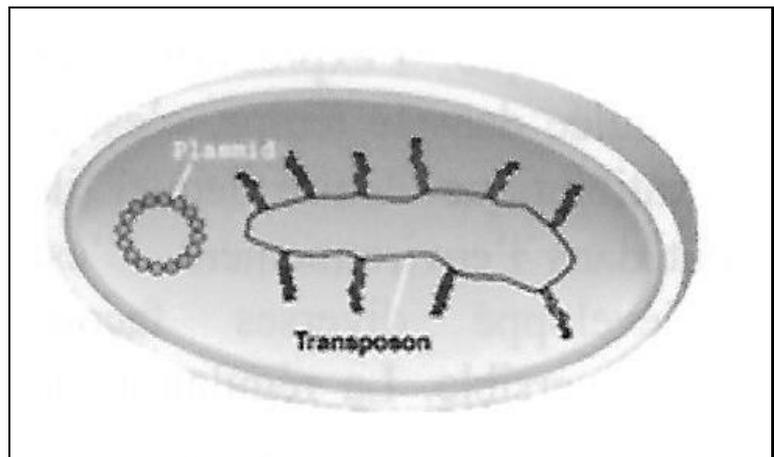


Figure 1. Représentation schématique des principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques. À partir du haut et dans le sens des aiguilles d'une montre : altération de la cible ; production d'une enzyme inactivatrice ; imperméabilité ; diminution de la concentration interne par efflux actif.

Le génome de la bactérie est constitué d'un seul chromosome et d'éléments génétiques accessoires : plasmide et transposon (Figure 2). Le chromosome contient toute l'information génétique requise pour le cycle de vie de la cellule bactérienne, alors que, comme leur nom l'indique, les éléments génétiques accessoires portent des gènes qui ne sont pas indispensables bien que, dans certaines instances, ils puissent fournir un avantage décisif pour la survie de la bactérie hôte, telle la résistance aux antibiotiques. Le chromosome est hérité verticalement par la descendance de la bactérie alors que les éléments génétiques

accessoires peuvent également être transférés horizontalement à d'autres bactéries. En conséquence, la résistance peut être de deux types : endogène ou exogène. La résistance endogène est le résultat de mutations dans des gènes chromosomiques ; elle ne se transmet pas de bactérie en bactérie, mais seulement dans la descendance le chromosome n'étant pas transférable. À l'inverse, la résistance exogène est due au transfert horizontal (latéral) d'information génétique entre les bactéries par acquisition d'éléments génétiques mobiles.

Figure 2. Le génome bactérien. Par souci de simplicité, le chromosome est représenté comme de l'ADN simple brin alors que, comme l'ADN plasmidique, il consiste en deux brins d'ADN complémentaires.



Résistance endogène

La survenue de mutations chromosomiques est une voie efficace de résistance. Les mutations sont classiquement considérées comme rares, car elles surviennent à une fréquence basse, de 10^{-7} à 10^{-10} . Cependant, au cours des infections chez

l'homme, les populations bactériennes sont souvent importantes et en phase de croissance active, ce qui rend probable la survenue de ces mutations qui sont des erreurs lors de la réplication de l'ADN du chromosome. Ce type de résistance

peut être secondaire à des modifications de la protéine cible de la bactérie (mutation qualitative) ou des mécanismes de régulation (mutation quantitative).

Les mutations qualitatives se produisent dans les gènes de structure qui dirigent la production des protéines qui sont les cibles des antibiotiques. Les mutations ainsi sélectionnées dépendent du mécanisme d'action de l'antibiotique et confèrent donc une résistance croisée à l'ensemble des membres de la classe.

Comme déjà mentionné, la résistance est utile seulement transitoirement et il est donc logique que l'expression des gènes responsables puisse

être modulée dans le temps, c'est-à-dire ne s'opère que lorsque l'antibiotique contre lequel ils confèrent la résistance est présent dans l'environnement. C'est ainsi que les bactéries ont développé diverses façons d'exprimer la résistance de façon réversible. La régulation de l'expression des gènes de résistance est donc fréquente et représente un ajustement efficace entre l'économie d'énergie (nécessaire pour la résistance) et l'adaptation à un environnement aux changements rapides. Il existe divers mécanismes de survenue de ces mutations qualitatives et, de fait, la surexpression de nombreux gènes chromosomiques peut conférer la résistance aux antibiotiques.

Résistance exogène

Il y a trois niveaux de dissémination de la résistance selon le vecteur : bactéries (dissémination clonale) (Figure 3), plasmides ou gènes. Ces divers niveaux de résistance, qui coexistent dans la nature et expliquent l'extraordinaire augmentation de la résistance chez

les bactéries, sont non seulement infectieux (de mammifère en mammifère pour les bactéries, de bactérie en bactérie pour les plasmides, de réplicon en réplicon pour les transposons) mais également exponentiels dans la mesure où chacun est associé à la duplication de l'ADN.

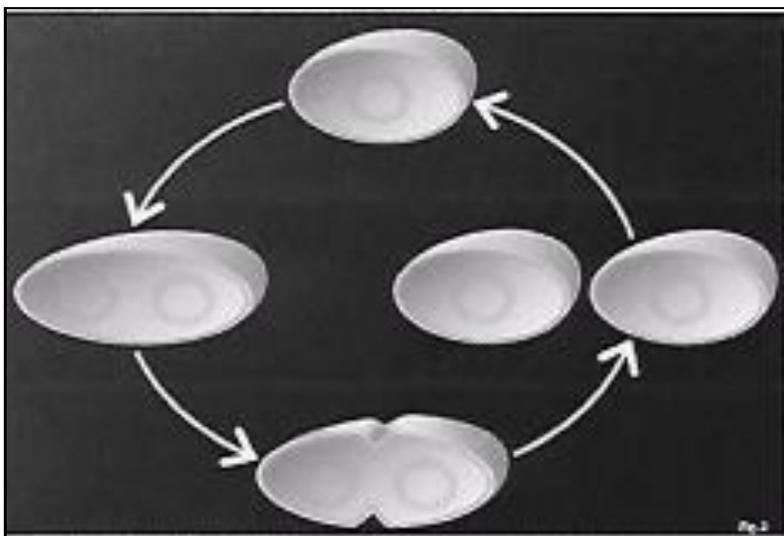


Figure 3. Représentation schématique du cycle cellulaire bactérien. La bactérie parentale (haut) élonge, réplique (duplique) son chromosome (gauche), commence à se diviser (bas) et génère deux cellules filles (droite). Comme la bactérie parentale disparaît pour générer deux cellules filles, les bactéries ne laissent pas de fossiles

La dissémination clonale est associée à la réplication du chromosome (Figure 3), la conjugaison plasmatique à un transfert répliatif et la migration de gène avec la transposition répliatif.

L'évolution des bactéries vers la résistance est la résultante de deux événements indépendants, l'émergence et la dissémination. On ne peut rien faire contre l'émergence de la résistance, un événement qui survient par hasard, mutation ou

transfert, et qui représente un aspect particulier de l'évolution bactérienne. La résistance existe donc potentiellement dans la nature, non seulement avant l'utilisation en clinique d'un antibiotique, mais également avant la découverte ou même la conception d'un nouvel antibiotique. La survenue de la résistance peut être un événement rare, même transitoire, s'il ne procure pas un avantage sélectif contre une molécule présente dans l'environnement.

LA COSMOLOGIE

Modérateur : Yaroslav de Kouchkovsky, Directeur de Recherche honoraire au CNRS

MARC LACHIÈZE-REY

Directeur de recherche au CNRS
Astroparticule et Cosmologie (APC), UMR 7164 CNRS-CEA-Université Paris 7 Denis Diderot

En l'absence de texte spécifique de l'orateur, seule une énumération, non exhaustive, des points abordés au cours de la conférence peut être présentée ici, dans un ordre partiellement reconstitué. Ce synopsis, basé sur des notes prises sur place, en premier lieu par Françoise SAINTENY, a été rédigé par le modérateur (voir ci-dessus) qui, non spécialiste, en assume les inévitables insuffisances. Le lecteur peut en complément se référer à l'illustration en couverture du présent bulletin et aux explications correspondantes données au bas de la page Sommaire, également de la responsabilité du modérateur. Pour plus de détails, il a aussi la possibilité de se rapporter aux ouvrages généraux du conférencier. Enfin, il peut agréablement lire le numéro spécial de Les Dossiers de Science et Univers intitulé « Les énigmes du Cosmos » (N°11, juillet-octobre 2017, 113 pages, Diverti Éditions).

Points abordés au cours de la conférence

Définitions : Astronomie = étude des astres (étoiles, planètes...) et de leurs relations ; premiers indices de cet intérêt : grotte de Lascaux (- 30 000 ans environ). Cosmologie = étude de l'origine et de l'évolution de l'Univers dans sa globalité ; premières approches -6^{ème} siècle, philosophes grecs... Cosmologie, Astronomie et Astrophysique n'ont pas entre elles de frontière définie.

Au départ, mesures dans le domaine visible mais, au 20^{ème} siècle, prolongements dans l'infra-rouge et l'ultra-violet, puis les rayons X et γ , plus récemment encore, neutrinos et ondes gravitationnelles. Parmi les problèmes majeurs, mesure des distances (grands débats au 19^{ème} siècle).

Grands défricheurs : Copernic, Galilée, Newton, Einstein... En particulier, Newton en 1680 : loi de l'attraction universelle ou de la gravitation universelle, avec le concept d'univers unique et infini, donc sans centre.

Einstein, en 1905 : relativité restreinte, avec la notion de constance de la vitesse de la lumière dans le vide (par rapport aux référentiels galiléens) ; 1915 : relativité générale, avec la

notion d'espace-temps, la physique newtonienne devenant un cas particulier.

En 1917, démonstration qu'il n'y a pas d'interaction magnétique entre les astres, seule l'interaction gravitationnelle existe, décrite par la courbure de l'espace-temps vu sans début ni fin, comme une sphère ; 1919 : confirmation expérimentale de la relativité générale par la déviation de rayons lumineux par le Soleil observée lors d'une éclipse ; 1924, Edwin Hubble montre que la galaxie d'Andromède est en dehors de la Voie lactée (déjà Kant, à la fin du 18^{ème} siècle, suggère que d'autres galaxies - « univers-îles » - pourraient exister mais seraient invisibles car trop lointaines).

Idée du *Big Bang* (terme imaginé par Fred Hoyle pour s'en moquer...). Elle a été décrite par le chanoine belge Georges Lemaître en 1927 [à signaler cependant la proposition initiale d'Alexandre Friedmann en 1922 à Leningrad : NDLR]. Lemaître abandonne le modèle statique d'Einstein pour un modèle dynamique : les galaxies sont immobiles dans l'espace, mais c'est l'espace-temps qui s'« étire », entraînant ainsi tous les objets de l'Univers. Lemaître montre que ces objets (étoiles, galaxies...) s'éloignent les uns des autres à une vitesse proportionnelle à leurs

distances, le facteur de proportionnalité étant la constante de Hubble.

On ne peut pas déterminer de temps 0 pour le Big Bang, le temps n'ayant pas de sens ici. La discussion porte sur le devenir de l'Univers : expansion infinie [cf. la forme évasée de l'image de couverture] ou, après un certain point, rétractation jusqu'à revenir à la situation initiale : *Big Crunch*. Actuellement, c'est l'hypothèse d'une expansion infinie qui prédomine.

Problème de conciliation entre la physique relativiste et la physique quantique. Plusieurs

hypothèses sont proposées, dont la « théorie des cordes » (et des « super cordes ») et la théorie de la « gravitation quantique à boucle ». C'est cette dernière qui serait actuellement privilégiée.

Questions d'actualité. Pourquoi les étoiles et les galaxies tournent-elles à la vitesse observée ? Il faudrait une masse de l'univers dix fois supérieure à ce qu'elle est, d'où l'hypothèse d'une « matière noire » non détectée. De même, l'accélération de l'expansion suggère qu'une force supplémentaire, l'« énergie sombre », en est la cause. Cette expansion infinie entraînera une dilution complète de la matière dans un univers totalement froid.

Ouvrages généraux de l'auteur

- Marc Lachièze-Rey (2017) *Einstein à la plage : La relativité dans un transat*, Dunod
Marc Lachièze-Rey et Jean-Pierre Luminet (2016) *De l'infini* (nouvelle édition), Dunod
Marc Lachièze-Rey (2013) *Voyager dans le temps : la physique moderne et la temporalité*, Seuil
Jacques Arnould, Marc Lachièze-Rey, Ludovic Ligot (2010) *Une fenêtre sur le ciel - Dialogues d'un astrophysicien et d'un théologien*, Bayard
Marc Lachièze-Rey (2008) *Au-delà de l'espace et du temps : la nouvelle physique*, Le Pommier
Marc Lachièze-Rey (2005) *Les avatars du vide*, Le Pommier
Marc Lachièze-Rey (2004) *COSMOS*, Marval - Vilo
Marc Lachièze-Rey (2004) *Initiation à la Cosmologie* (4^{ème} édition), Dunod
Marc Lachièze-Rey (1999) *L'infini, De la philosophie à l'astrophysique*, Optiques Hatier
Marc Lachièze-Rey et Jean-Pierre Luminet (1998) *Figures du Ciel*, Le Seuil - BNF
Étienne Klein, Marc Lachièze-Rey (1996) *La quête de l'unité : l'aventure de la physique*, Albin Michel
Marc Lachièze-Rey et Edgard Gunzig (1995) *Le rayonnement diffus cosmologique*, Masson
Jean-Pierre Luminet et Marc Lachièze-Rey (1994) *La Physique et l'infini*, Flammarion, collection Dominos,
Marc Lachièze-Rey (1991) *La Recherche sur les origines de l'univers*, Seuil
Marc Lachièze-Rey (1990) *La Recherche en astrophysique*, Seuil
Marc Lachièze-Rey (1987) *Connaissance du Cosmos*, Albin Michel – Sciences d'aujourd'hui

Jeudi 6 mars 2018, Institut Curie

CONFERENCE D'OUVERTURE DE L'ASSEMBLEE GENERALE

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

LE VOLUME DES CERVEAUX A-T-IL UN SENS ?

Michel THIREAU

Professeur honoraire au Muséum National d'Histoire Naturelle - CNRS

Vaste question, car les mesures de la diversité de taille du cerveau des Vertébrés sont difficiles à interpréter. Par exemple, avec le calcul du rapport direct encéphalo-

somatique, les espèces de petite taille sont toujours privilégiées ; ce constat paradoxal nécessitera pas moins de deux siècles pour trouver une explication.

Qu'en est-il aujourd'hui sur le sens à donner aux mesures volumétriques des multiples structures cérébrales ? Une ère nouvelle s'ouvre pour l'analyse de toutes les quantifications. C'est ainsi

« Faire parler » les données brutes

Recueillir les valeurs brutes des volumes de l'encéphale et se borner à comparer leurs variations, c'est oublier deux points fondamentaux et consubstantiels :

1.- D'une part, le volume de l'encéphale est dépendant de la taille de l'individu qui l'héberge. En conséquence la croissance organique est indissociable de tout autre processus pouvant être à l'œuvre et qui, précisément, est recherché.

2.- D'autre part, si l'encéphale est un tout, il est aussi l'exacte somme volumétrique d'un ensemble de structures qui peuvent varier en nombre et en taille avec l'évolution biologique, mais aussi via la plasticité cérébrale individuelle. En conséquence, la globalité volumétrique encéphalique résulte d'une « dynamique » interne qu'elle tient masquée.

Face à de telles problématiques que posent les données volumétriques encéphaliques, les neuroanatomistes vont entreprendre plusieurs approches analytiques :

1.- Une simple analyse unidimensionnelle du volume encéphalique global, bien que vouée à l'échec, demeure séduisante par sa simplicité et conduira nombre d'esprits à juger que l'inférence entre taille du cerveau et intelligence mérite considération ; aussi, on ne cessera de porter un crédit excessif à cette prise de position que défendra Broca (1824-1880).

2.- Des chercheurs, peu nombreux, vont douter de ce lien dogmatique entre taille cérébrale et performance supposée. En particulier, des médecins-naturalistes atypiques tels que Bourgerie (1797-1849), Gratiolet (1815-1855), Brandt (1844-1932), Snell (1859-1939), vont affronter diversement la question de la croissance cérébrale. C'est à Snell que l'on doit une analyse conjointe du poids encéphalique et du poids somatique visant à tenir compte du différentiel de croissance qui existe entre ces deux variables. Par sa formule, établie dès 1892, il découvre l'allométrie (retrouvée en 1936) exprimée par une fonction puissance abolissant l'illusion que la croissance de l'encéphale est isochrone, dans sa globalité comme dans ses parties. La formule de

que, grâce à l'analyse des « big data », il est enfin envisageable de pouvoir décrypter jusqu'aux sens les plus ultimes de la variabilité volumétrique intracérébrale.

Snell sera âprement combattue à ses débuts par quelques esprits chagrins mais finira par s'imposer en neurosciences grâce à Lopicque (1866-1952). Aujourd'hui, son usage est largement répandu dans tous les domaines des sciences biologiques.

3.- Avec l'œuvre de Benzécri, fondateur de l'Ecole française d'analyse des données et « père » de l'analyse factorielle des correspondances (AFC), il devenait possible de traiter dans un espace aux dimensions multiples (ND), les divers **profils** de l'organisation volumétrique encéphalique. Du même coup, les différences de taille somatiques entre individus ne sont plus un handicap puisque les valeurs brutes des volumes encéphaliques peuvent être exploitées directement. Quelques précurseurs de l'analyse cérébrale volumétrique multidimensionnelle - Sacher en 1970 puis Gould en 1975 - vont faire usage de l'analyse en composantes principales (ACP). Mais, quand on vise la compréhension de l'organisation profonde de la volumétrie cérébrale, l'ACP s'avère beaucoup moins judicieuse que l'AFC puisque cette dernière autorise des recherches plus pénétrantes.

Avec notre publication princeps parue en 1997, la voie qui venait de s'ouvrir sur des traitements hyperspatiaux de la cytoarchitecture cérébrale quantitative grâce à l'utilisation de l'AFC impulsa, à la charnière des 20-21^{èmes} siècles, un débat dans la prestigieuse revue *Nature*, sans que nous puissions y prendre part directement car, au moment même où nous propositions à *Nature* une note critique, il nous fut notifié par écrit que le débat en question était clos. Toutefois, grâce à nos mises au point synthétiques dans diverses Maisons d'édition (Hermann, Nova Biomedical, Wiley and Sons, Georg, etc.), nos recherches (bien qu'elles peinent à s'imposer) ne peuvent plus être ignorées.

Au moyen de traitements hyperspatiaux rendus possibles par une pratique avertie de l'AFC, nous avons ouvert la voie à l'interprétation profonde de la volumétrie cérébrale en décryptant quelques-uns des processus méconnus qui la gouverne. Le mathématicien et historien des mathématiques J.-P. Escofier vient de souligner (mars 2018) la

puissance de l'AFC dans l'analyse des « Big data ».

En matière de volumétrie encéphalique, une modélisation mathématique est en cours sur le

sens à donner aux processus qui sont à l'œuvre. C'est à une telle révolution dans les neurosciences que l'on assistera au fil du 21^{ème} siècle ; quelles en sont aujourd'hui les prémisses ?

Les volumes cérébraux signent une organisation identitaire fondamentale : la neurotaxonomie

Nous avons publié environ 30 articles visant à comprendre le sens à donner aux variations volumétriques de l'organisation cérébrale, sur la base :

1.- de l'ensemble des structures intratélencéphaliques, que nous avons préalablement identifiées chez les Amphibiens de l'Ordre des Caudata

2.- de quelques grandes structures intratélencéphaliques (bulbe olfactif principal, paléocortex, schizocortex, néocortex, septum, amygdale, hippocampe et striatum) propres aux principaux taxons de la Classe des Mammifères (Tenrecinés, Insectivores, Chiroptères, Prosimiens, Simiens non-humanoïdes, Homme) et que nous avons recueillies dans la littérature scientifique.

Des matrices (structures/taxons) au contenu diversifié peuvent alors être constituées en vue d'un traitement par l'AFC. L'interprétation des premiers plans factoriels que nous obtenons montre, de manière constante, que l'organisation intratélencéphalique de l'Ordre des Caudata ou de la Classe des Mammifères, suit les découpages taxonomiques admis classiquement au sein de ces taxons. Puisque le télencéphale, aussi bien dans sa structuration totale chez les Caudata, que partielle chez les Mammifères, est porteur d'une information taxonomique, nous avons attribué le nom de **neurotaxonomie** à ce fait nouveau. La notion de neurotaxonomie sera, pour partie, reprise par les chercheurs du monde anglo-saxon sous le nom de **cérébrotipe** qui, bien que plus vague et d'une portée moindre, s'imposera

immédiatement dans la communauté scientifique. Parallèlement, nous poursuivons nos recherches visant à décrypter les forces sous-jacentes en action - c'est à dire les process - dans l'émergence du pattern de la neurotaxonomie. Ce concept se justifie actuellement par :

1.- la **néoténie**, qui joue un rôle déterminant dans l'expression de la neurotaxonomie, aussi bien chez les Caudata que chez les Mammifères et tout spécialement dans la lignée humaine ;

2.- les **structures palliées, corticales** en particulier, qui occupent une place déterminante dans l'évolution cérébrale et, manifestement, orchestrent l'expression de la neurotaxonomie ;

3.- une relative invariance d'échelle qui existe dans l'organisation volumétrique encéphalique des Caudata et témoigne d'une **tendance fractale** opérationnelle. Elle s'exprime, indépendamment de tout niveau d'échelle structurale volumétrique intratélencéphalique par une manifestation constante de la neurotaxonomie aussi bien aux niveaux supra qu'infra générique de l'Ordre des Caudata ;

4.- une expérimentation de **transgenèse** cérébrale antiapoptotique double que nous avons réalisée chez une espèce d'Amphibien Anoure, à savoir *Xenopus laevis*. Elle est venue confirmer expérimentalement le poids évolutif du **pallium** qui, aux dépens de l'aire olfactive, est fortement impliqué dans la neurotaxonomie alors que, le subpallium, de faible inertie, n'est pas l'objet d'un remaniement significatif.

Les volumes cérébraux chez l'Homme : quelles nouvelles perspectives ?

L'espèce *Homo sapiens* présente une organisation cérébrale qualitative et quantitative qui la caractérise et l'isole de toute autre espèce. Cependant son profil d'organisation volumétrique diffère entre individus mais aussi, chez un même individu, en fonction de multiples facteurs jalonnant son vécu et tels que l'apprentissage, l'âge, la maladie, l'environnement, la génétique, l'hygiène

de vie, etc. Ces « ajustements » de notre identité cérébrale offrent, grâce à l'analyse factorielle des correspondances, la possibilité d'analyser autant de facettes de la complexité organisationnelle volumétrique cérébrale. Les exemples en seraient très nombreux, nous n'en évoquerons que deux.

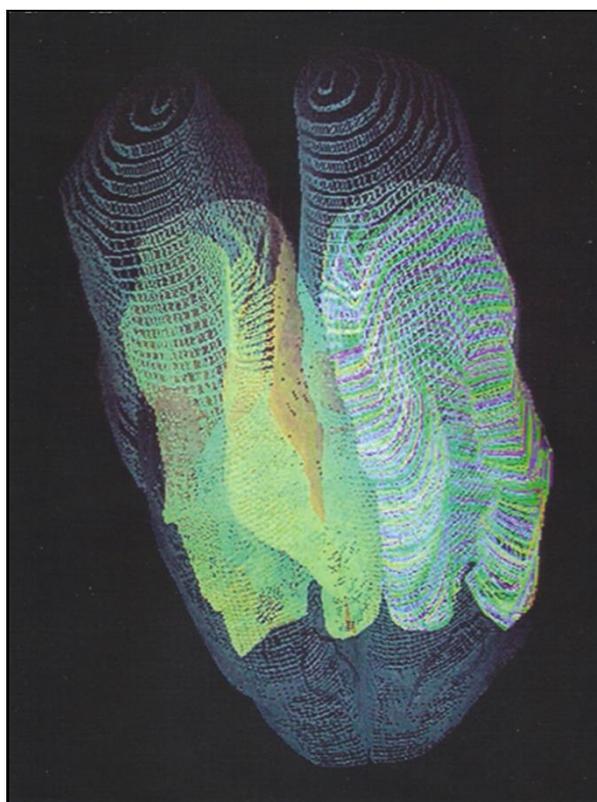
1.- L'apprentissage et l'écoute de la musique mobilisent diverses structures cérébrales dont le volume vient à s'augmenter. Cette plasticité cérébrale procure, selon les spécialistes, une « intelligence fluide » dont on pourrait modéliser les processus grâce à l'AFC. Une telle démarche, si elle devait être mise en application, permettrait en pratique de témoigner aussi bien des progrès du jeune musicien que de la résistance au « déclin cognitif » chez la personne âgée. Par de telles expertises, les travaux de recherche qui ambitionnent d'évaluer l'intelligence trouveraient, sans doute, un regain d'intérêt.

2.- La maladie d'Alzheimer provoque une amnésie progressive et envahissante qui débouche sur une démence profonde où certaines structures cérébrales vont diminuer de volume en raison d'une fonte cellulaire, à la fois neuronale et gliale.

Le suivi modélisé par l'AFC du déclin volumétrique ainsi observé devrait compléter le tableau clinique de cette maladie neurodégénérative mais aussi, offrir une grille de lecture non invasive aux recherches en cours.

Finalement, les images cérébrales (scanner, IRM) recueillies auprès de patients ou de participants à des recherches thématiques au sein des hôpitaux, des centres hospitalo-universitaires et de diverses structures spécialisées, constituent un énorme ensemble de données actuellement sous-exploitées. Leur décryptage, par l'intelligence artificielle et surtout l'expertise hyperspatiale qu'autorise l'AFC, devrait apporter une moisson de résultats nouveaux utiles à la médecine du cerveau et contributives de la recherche fondamentale en neurosciences.

Figure 1. Infographie maillée des hémisphères cérébraux et des grandes structures intratélencéphaliques d'une salamandre (*Amphibia, Caudata*) présentes chez tout Vertébré : aire olfactive, aire palliée, aire subpalliée. L'aire palliée qui a la forme d'un U renversé est illuminée, car, au cours de l'évolution, elle donnera naissance au cortex cérébral qui envahira la surface hémisphérique chez les Mammifères les plus dérivés.



Pour en savoir plus

Escofier B. et Pagès J., « Analyses factorielles simples et multiples. Objectifs, méthodes et interprétation ». Cours et études de cas. 5^{ème} éd. Paris, Dunod, coll. « Sciences sup. », 2016.

Thireau M., « Deux siècles d'exploration chez les vertébrés, et en particulier chez l'homme, du volume du cerveau et de ses structures ». In J.-C. Dupont et C. Chérizi (éd.). *L'exploration cérébrale, histoire récente et nouveaux outils*. Paris, Hermann, coll. « Histoire des sciences », 2015, p. 29-76.

Thireau M. « La neuroanatomie et la question des volumes cérébraux (1800-1950) ». In J.-G. Barbara et F. Clarac (éd.). *Le cerveau au microscope. La neuronatomie française au XIX et XXème siècles*. Paris, Hermann, coll. « Histoire des sciences », 2017, p. 419-451.

ATTACHEMENTS, RÉCITS ET RÉSILIENCE

Modératrice : Rodica RAVIER, Directrice de recherche honoraire au CNRS

RÉCITS DE VIE ET RÉSILIENCE

Boris CYRULNIK

Neuropsychiatre, Éthologue, Directeur d'Enseignement à l'Université de Toulon

La pensée préverbale se construit progressivement. Elle s'alimente d'informations contextuelles, principalement composées d'impressions d'images et de prosodie verbale.

Au cours des premières années de l'existence, les interactions sculptent certaines zones cérébrales donnant ainsi au cerveau une aptitude particulière à goûter le monde. Un isolement sensoriel, à ce stade du développement, crée des apparences d'atrophie cérébrale et des réactions émotionnelles centrées sur son propre corps. Quand il n'y a pas d'altérité, il n'y a rien à mettre en mémoire. Mais quand un enfant préverbal est entouré, il pointe de l'index vers le 14^e mois, révélant ainsi qu'il veut piloter le monde mental de sa figure d'attachement en désignant un objet éloigné. Quand la parole se met en place, lors de la période sensible du 20^{ème} au 30^{ème} mois, l'enfant acquiert un outil verbal qui lui permet d'habiter dans un autre monde, non perçu mais représenté par les mots. Le contexte s'élargit en désignant, grâce aux mots, des objets qui ne sont pas là. Mais le récit n'est pas encore maîtrisé. Il faut attendre 6 à 8 ans pour que les neurones préfrontaux se connectent avec ceux du système limbique donnant ainsi accès à la représentation du temps. Dès lors, l'enfant est capable d'une représentation de soi qui dépend des événements qu'il a mis en mémoire.

Le bouillonnement synaptique des premières années imprègnent des traces mnésiques, mais

pas de souvenirs conscients, expliquant ainsi l'amnésie infantile. Le récit de soi apparaît avec la parole qui ajoute une deuxième source de mémoire qui est verbale cette fois-ci. Un enfant isolé n'a rien à mettre en mémoire, un enfant maltraité met en mémoire une représentation d'enfant battu, créant ainsi une attente de maltraitance. Cette mémoire ne cesse de se remanier au fil des événements de l'existence et des mots prononcés quand on a la possibilité de parler.

Quand le récit est partagé avec un autre sécurisant, ce travail de la parole prend un effet apaisant. Mais quand le récit est adressé à un autre inquiétant, il s'adapte à l'insécurité et perd son effet sécurisant.

L'harmonisation du récit intime avec les récits collectifs est donc physiologique. Quand il y a concordance le sujet est serein, mais quand il y a discordance, il s'adapte à cette disjonction grâce au clivage qui est un trouble de la personnalité.

Tous les fabricants de mots peuvent donc apaiser ou aggraver un monde de récits intimes.

La technologie permet d'échapper encore plus à la proximité des informations créant ainsi une aptitude à la merveille des œuvres d'art, et parfois aussi à la récitation des slogans totalitaires qui arrêtent la pensée.

L'ATTACHEMENT « SECURE » EST UN PUISSANT RÉGULATEUR ÉMOTIONNEL ET UN FACTEUR DE RÉSILIENCE

Gérard OSTERMANN

Professeur de Thérapeutique, Psychothérapeute à Bordeaux

La théorie de l'attachement est née à la fin des années cinquante de la rencontre entre l'éthologie et la psychanalyse. Elle a été élaborée par un psychiatre londonien, John Bowlby¹. Deux générations de chercheurs après, elle continue à être un paradigme majeur pour la théorie et la recherche empirique en psychologie développementale.

Certaines caractéristiques des relations parent-enfant, la sensibilité, l'accordage et la modulation des affects sont considérés comme ayant une importance fondamentale dans le développement d'un attachement « secure » ou « insecure ». À son tour, la qualité du système d'attachement d'un individu pourrait influencer le développement de sa personnalité, la nature de ses relations interpersonnelles, son rapport à l'environnement et la survenue de difficultés psychopathologiques.

La théorie de l'attachement n'est pas une théorie globale du fonctionnement psychique. Elle représente plutôt un cadre conceptuel qui porte sur les relations et plus précisément sur les aspects de la relation qui touchent aux besoins de sécurité.

C'est par essence une théorie spatiale : quand je suis près de celui ou celle auquel je suis attaché, je me sens bien ; quand je suis loin je me sens anxieux ou triste.

L'attachement passe par la vue, l'ouïe, le toucher, qui procurent l'apaisement, le sentiment de sécurité. La satisfaction du besoin d'attachement suscite une détente, bien loin d'une sensation orgasmique, même si être porté, sentir la peau de la figure d'attachement, permet d'anticiper la survenue d'expériences de plaisir partagé. Apaisement et sentiment de sécurité permettent ensuite de s'éloigner pour jouer et explorer le monde externe et le monde interne.

Les publications dans ce domaine ont connu une croissance exponentielle ces dernières années et ont montré la pertinence de ce modèle pour la compréhension des phénomènes relationnels, normaux et pathologiques.

Dans les pays anglo-saxons, l'étude des styles d'attachement chez l'adulte tels qu'ils s'expriment

dans leurs relations proches, amoureuses ou amicales, s'est développée particulièrement vite, entraînant la multiplication du nombre d'instruments évaluant l'attachement (aucun d'entre eux n'a été traduit et validé en français). Certains chercheurs ont d'ailleurs critiqué l'écart croissant qui existait entre les concepts théoriques de l'attachement et les divers instruments dérivés empiriquement les uns des autres, ainsi que l'absence de méthodologie commune.

Bowlby choisit de renoncer au terme de « dépendance », qui n'est approprié selon lui que si l'on parle de liens secondaires. Il propose le terme d'« attachement » (1959) pour désigner le lien particulier qui unit le jeune enfant à sa mère, et par la suite aux autres personnes de son entourage. « L'attachement psychologique est d'une nature foncièrement différente de la dépendance de satisfactions de besoins physiologiques. [...] l'attachement et le détachement sont des notions qui ont un statut propre... ».

Le « comportement d'attachement » représente n'importe quelle forme de comportement qui aboutit à l'obtention ou le retour de la proximité d'un autre individu, différencié et préféré, que l'on nomme « figure d'attachement ».

Le comportement d'attachement est activé par la séparation ou la menace de séparation de la figure d'attachement. En ce sens, la théorie de l'attachement peut être vue comme une théorie « spatiale » (Holmes, 1999).

Dans une perspective phylogénétique, le comportement d'attachement aurait une fonction biologique de protection contre la prédation et son principal rôle serait de fournir la sécurité nécessaire à la survie de l'individu. Au sens plus large et actuel, les liens avec les parents (ou substituts parentaux) s'établissent dans un but de protection, de réconfort et de soutien.

Bowlby s'inspire d'auteurs comme Ian Suttie qui le premier, en 1935, parle d'un lien primaire entre une mère et son enfant, indépendant de la sexualité. Il est aussi influencé par sa rencontre

avec Harry Harlow, à Yale. Ce dernier a réalisé une expérience sur des bébés singes rhésus, qui montre l'existence chez ces primates d'un besoin d'agrippement primaire, indépendant du nourrissage qui leur est apporté : placés dans une cage en présence de deux mannequins, l'un de structure métallique auquel est attaché un biberon, l'autre composé de tissus et de mousse imitant la fourrure maternelle, les deux dégageant de la chaleur, les bébés macaques passent la plupart du temps accrochés au mannequin couvert de tissu ; de même, ils s'y réfugient lorsqu'ils sont confrontés à une situation nouvelle ou inquiétante et ne la quittent qu'une fois rassurés, pour explorer la situation ou l'objet nouveau mis en leur présence. En présence du seul mannequin métallique, ils développent des comportements de panique et un repli sur eux (Harlow, 1961).

Bowlby répertorie ainsi chez le nourrisson toute une série de comportements visant à promouvoir la proximité de la mère et à éveiller chez elle un intérêt à s'occuper de lui, qu'il rapporte au comportement d'attachement : la suivre du regard, s'agripper, pleurer, sourire. Ces réactions (pleurs, cris, satisfaction) s'établissent dans une relation entre le bébé et la mère (ou son substitut) et sont donc caractéristiques de cette dyade et non uniquement liés au tempérament du bébé. En outre, elles ne se constituent comme un système organisé qu'à partir du deuxième semestre de vie. Il faut en effet pour cela que le bébé ait développé la capacité cognitive de conserver sa mère à l'esprit lorsqu'elle est absente (notion de permanence de l'objet). Cette capacité est acquise vers l'âge de 7-8 mois, comme le témoigne en miroir l'apparition de l'angoisse de l'étranger.

L'une des caractéristiques de la théorie de Bowlby est de considérer que le comportement d'attachement est organisé par un système de contrôle au sein du système nerveux central. L'organisation des comportements d'attachement prend la forme d'un système rectifié quant au but (« goal-corrected-system »), analogue aux systèmes centraux de régulation de paramètres physiologiques comme la température centrale ou la pression artérielle. Le but (« set-goal ») est pour l'enfant d'assurer la proximité suffisante de sa mère et de l'utiliser comme une base sûre pour explorer l'environnement quand le danger est minimal et de protester contre les séparations ou de signaler sa détresse dans des situations de stress ou de danger. En maintenant la relation d'une personne à sa figure d'attachement entre certaines limites de distance et d'accessibilité, il

assure une « homéostasie environnementale » (Bowlby, Attachement et perte, vol I, 1969).

John Bowlby s'appuie aussi sur l'idée qu'il existe une autre composante fondamentale du comportement humain, antithétique au comportement d'attachement, le besoin d'exploration de l'environnement. Il s'inspire cette fois d'un point de vue cybernétique, en considérant l'articulation de ces deux systèmes de contrôle antagoniste. Ainsi, lorsqu'un individu, quel que soit son âge, se sent en sécurité, il a tendance à s'éloigner de sa figure d'attachement pour explorer. Lorsqu'il se sent en danger, il ressent un besoin de proximité, par le biais d'une activation de son système d'attachement, incompatible avec l'activation du système d'exploration, qui est alors inhibé.

Tout au long de notre vie, le besoin de se référer à des figures « plus fortes et plus sages » lors de situations difficiles reflète la persistance de ce comportement d'attachement, qui est seulement moins activé au fur et à mesure que l'individu devient moins vulnérable (Bowlby, 1988).

Ces deux systèmes, d'attachement et d'exploration déterminent nos mouvements d'éloignement ou de rapprochement par rapport à nos objets d'attachement, ainsi que notre découverte de l'environnement.

Bowlby utilise le concept de « modèle interne opérant » (« internal working model ») qu'il emprunte à K. Craik (1943)² pour décrire la représentation schématique qu'un individu se construit de son environnement et de ses propres capacités ou ressources, à partir des séquences répétitives d'interaction qu'il a vécu avec ses figures d'attachement.

Ces représentations mentales des processus impliqués dans l'expérience subjective des autres et dans les relations sociales vont avoir une influence sur l'organisation et l'accès à l'information concernant l'attachement : représentation d'un aspect du monde, de soi, des autres.

Ce sont des modèles « opérants », en ce sens qu'ils influencent le comportement et la perception qu'a le bébé (et plus tard l'adulte) de son propre environnement.

Les MIO sont des représentations d'interactions qui ont été généralisées (Stern, 1985) et sont probablement constitués d'un mélange d'éléments cognitifs et affectifs.

Mary Ainsworth³ est une psychologue clinicienne canadienne. Proche collaboratrice de J. Bowlby dans les années 1950, elle a été considérée comme la co-fondatrice de la théorie de l'attachement. Elle a réalisé par la suite des études naturalistes en Ouganda (1967), puis s'est installée dans le Maryland où elle poursuit ses recherches.

Trois types de réponses sont identifiés se rapportant respectivement à un attachement dit « secure » (catégorie 'B'), un attachement dit « insecure-évitant » (catégorie 'A') et un attachement dit « insecure-ambivalent » (catégorie 'C') (Ainsworth, 1978).

La proportion observée dans son échantillon d'une population de classe moyenne de la région de Baltimore était de 66% de 'B', 20% de 'A', 12% de 'C'. Restait un petit nombre d'enfants dont le

comportement ne correspondait à aucun de ces trois groupes (2%).

Un état d'esprit « insecure » n'est pas une pathologie en soi mais constitue par contre un facteur de risque majeur de survenue d'un trouble.

L'attachement « secure » est un puissant un régulateur émotionnel et un facteur de résilience⁴.

Le champ de la psychothérapie investit de plus en plus la théorie de l'attachement, notamment dans la compréhension de la psychopathologie et dans les stratégies thérapeutiques.

La théorie de l'attachement propose un nouveau modèle biopsychosocial qui intègre l'attachement au sein de plusieurs facteurs à l'origine des représentations de l'individu, de ses relations à soi, à l'autre et à l'environnement, dans une dimension interactionnelle.

Références

- ¹ BOWLBY J. (1969) *Attachment and loss : Vol. 1 : Attachment*. Basic Books, New York, 1969
- BOWLBY J. (1973) *Attachment and loss : Vol. 2. : Separation : Anxiety and anger*. Basic Books, New York
- BOWLBY J. (1980) *Attachment and loss : Vol. 3 : Loss : Sadness and depression*. Basic Books, New York
- ² CRAIK K.(1943) *The nature of explanation*. Cambridge University Press, Cambridge (England)
- ³ AINSWORTH M., BLEHAR M., WATERS E., & WALL S. (1978) *Patterns of attachment : A psychological study of the Strange Situation*. Erlbaum, Hillsdale, NJ
- ⁴ CYRULNIK B. (2016) *Attachement, trauma et résilience*, Les Notes de l'Institut Diderot

Mardi 27 mars 2018, Institut Curie

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Modératrice : Agnès Jacquesy, Directrice de recherche honoraire au CNRS

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : UN PROBLEME DE SANTÉ PUBLIQUE

Claude MONNERET

Directeur de recherche émérite au CNRS, Président honoraire de l'Académie Nationale de Pharmacie

La définition la plus communément admise des perturbateurs endocriniens (PE) est celle élaborée par l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) en 2002 :

Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous)-populations.

Cette catégorie est divisée en deux sous-catégories : la catégorie 2a pour les perturbateurs endocriniens suspectés et la catégorie 2b pour les substances possédant des indications de propriétés de perturbation endocrinienne.

L'Anses a publié en juillet 2016 les résultats de son expertise, dont le champ a évolué afin d'intégrer le projet de la Commission. Dans ses conclusions, l'Agence recommande de retenir la

La preuve du concept : le cas du distilbène.

Ce médicament, commercialisé dans les années 1950 pour lutter contre les fausses couches, va passer, après plusieurs décennies de prescription, du statut de pilule miracle à celui de médicament catastrophe. Connue sous le nom de « L'affaire du Distilbène », les méfaits de ce composé se poursuivent encore aujourd'hui.

Vers les années 1940, le biologiste américain, O.W. Smith, constatant une baisse du taux d'œstrogènes dans les urines des femmes enceintes juste avant une fausse couche, postule que cette baisse des œstrogènes est responsable de l'arrêt de la grossesse. Il recommande de prescrire à ces femmes, un œstrogène et il se tourne vers le diéthylstilbestrol (DES) préparé dix ans plus tôt par un chimiste anglais, Charles Dodds.

Il préconise donc d'administrer du DES à toute femme rencontrant des difficultés, quelles qu'elles soient, pendant toute la gestation, afin de créer un « environnement maternel » optimal pour l'enfant à naître. Diverses firmes pharmaceutiques s'emparent alors du DES et le commercialisent dans la plupart des pays développés. Aux États-Unis, 4 millions de femmes seront ainsi traitées, de la fin des années 1940 jusqu'en 1971. En France, les comprimés roses ou verts, vendus sous le nom de Distilbène®, seront prescrits à 200 000 femmes des années 1950 jusqu'à 1977. Le postulat posé par Smith - on le découvrira plus tard - est faux : la baisse du taux d'œstrogène n'est pas la cause de la fausse couche mais une de ses premières manifestations. Le taux baisse car le processus d'arrêt de la grossesse a débuté.

Mode d'action des PE

Un PE peut agir soit en mimant une hormone et ainsi provoquer l'effet de cette hormone, soit en bloquant l'action hormonale en se fixant sur son récepteur, soit enfin en perturbant la production d'hormones ou de leurs récepteurs. *In fine*, en

définition et les critères d'identification des PE de l'option 3 de la feuille de route de la Commission européenne de 2014, permettant de distinguer les PE en trois catégories : « avérés », « présumés » et « suspectés » Elle préconise par ailleurs que la classification des PE soit réalisée par une instance européenne unique, de manière à éviter tout risque de divergence de classification pour une substance donnée.

En 1971, c'est un médecin de Boston, le Dr A.L. Herbst, qui le premier constate chez sept jeunes femmes de la région, âgées de 15 à 22 ans, l'apparition d'un adénocarcinome vaginal à cellules claires (ACC), cancer très rare chez les femmes de moins de 30 ans. Or, six des mères de ces jeunes femmes ont été traitées pendant leur grossesse par du DES. La publication de Herbst dans le *New England Journal of Medicine* fait grand bruit outre-Atlantique et la Food and Drug Administration interdit très rapidement, en 1971, la prescription de DES aux femmes enceintes.

Au milieu des années 1970, les filles DES américaines entrent en âge de faire des enfants et l'équipe de Herbst, qui poursuit l'observation de cette « population à risque », constate que la moitié d'entre elles rencontrent des problèmes : fausses couches au premier trimestre et surtout grossesses extra-utérines, fausses couches tardives (4^{ème} et 5^{ème} mois), accouchements prématurés... Seules 50% d'entre elles arrivent à mener à terme une grossesse. Les examens gynécologiques révèlent alors des anomalies de l'appareil génital : anomalies du col de l'utérus, des trompes, du corps utérin.

Concernant la troisième génération, c'est-à-dire les enfants mis au monde par les filles DES, l'histoire semble se répéter. Différents travaux ont permis de mieux évaluer les conséquences probables à long terme d'une exposition *in utero* au DES et ainsi de mieux organiser la surveillance et la prise en charge de ces femmes actuellement en âge d'avoir un enfant (les dernières prescriptions ne datant que de 34 ans en France).

perturbant le système endocrinien, ces substances peuvent altérer différents processus tels que la production, l'utilisation et le stockage de l'énergie et plus largement la régulation du métabolisme et le développement.

Certaines de ces substances peuvent d'ailleurs avoir d'autres effets toxiques, notamment sur la reproduction et nuire à la fertilité ou perturber le développement du fœtus. Les PE sont susceptibles de perturber la synthèse des ligands de récepteurs nucléaires. L'aromatase, enzyme clé de la synthèse de l'œstradiol à partir de la testostérone, est une cible bien connue de certains PE. Ils peuvent altérer la liaison aux protéines de transport comme la SHBG (*sex hormone binding globulin*) ou la transthyrétrine (protéine de transport de la thyroxine). Les PE modifient la clairance des ligands de récepteurs nucléaires en activant des enzymes du métabolisme comme *CYP1A1* (gène cible du récepteur de la dioxine) ou *CYP3A4* et *CYP2B6* (gènes cibles des récepteurs

PXR et CAR). Ils peuvent influencer la concentration en récepteurs nucléaires.

Les œstrogènes contrôlent l'expression de certains récepteurs nucléaires comme PR (Kastner et coll., 1990) et RARα (Laganiere et coll., 2005) et la perturbation œstrogénique peut donc par ricochet agir sur d'autres systèmes hormonaux. Les ligands de AhR, en activant leur récepteur, lui permettent de devenir nucléaire, de s'associer aux récepteurs ER et AR et d'accélérer leur dégradation par le protéasome (Ohtake et coll., 2007).

Enfin, les PE régulent l'expression de gènes importants pour le développement du tractus reproducteur et participent aux modifications épigénétiques du génome.

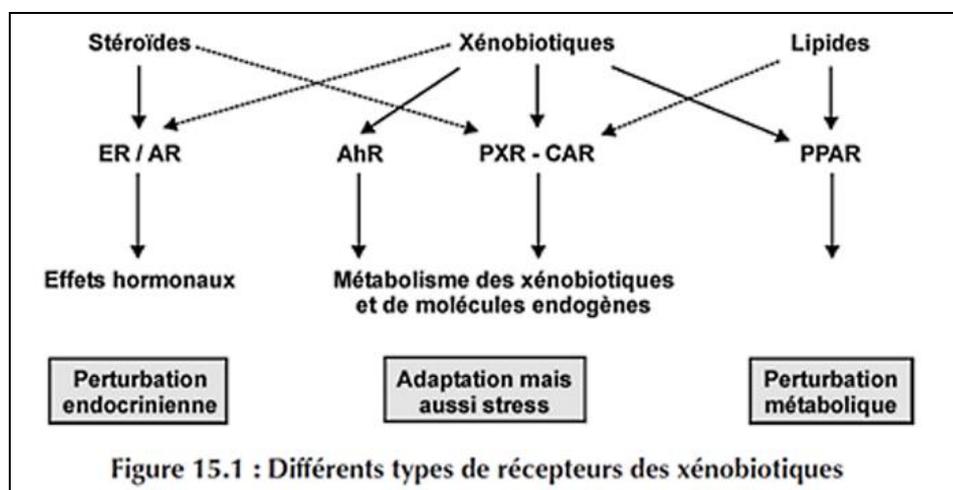


Figure. ER : récepteur aux œstrogènes ; AR : récepteur aux androgènes ; PPAR : récepteur au proliférateur de peroxysoxe activé ; AhR : récepteur à l'aryl hydrocarbure ; PXR : pregnan X récepteur ; CAR : constitutive androstane récepteur

D'où viennent les perturbateurs endocriniens ?

Il existe plusieurs types de substances pouvant agir sur le système hormonal :

- Les hormones naturelles produites dans le corps : œstrogènes, testostérone, hormones thyroïdiennes, insuline, etc.
- Les hormones naturelles fabriquées par des plantes : phytoœstrogènes (effets de type œstrogénique ou anti-œstrogénique), isoflavones (soja) ou resvératrol (raisin et vin).

- Les substances chimiques produites pour leur effet hormonal (œstro-progestatifs des pilules contraceptives), de structure proche voire identique aux hormones naturelles.
- Les substances chimiques employées dans l'industrie, l'agriculture et les biens de consommation ou utilisées comme sous-produits, mais dont l'effet sur les hormones n'est pas intentionnel.

Deux données extrêmement importantes sont à prendre en compte

Deux données sont venues perturber la problématique des perturbateurs endocriniens : les effets faibles doses mis en relief dans une publication d'endocrinologues (*Endocrinology Reviews*) en 2011. Les PE nécessitent donc une approche particulière en ce qui concerne les relations dose-effet avec la notion de faible dose

d'exposition. Comme pour les molécules cancérigènes, on observe qu'il n'y a pas d'effet de seuil.

Ces perturbateurs exploitent le système endocrinien, qui est très sensible, et produisent ainsi des effets à très faibles doses. Il est bon de

rappeler que les hormones endogènes expriment leur activité à des doses inférieures au picomolaire. La plupart de ces effets à très faibles doses ont été démontrés chez l'animal et restent à confirmer chez l'homme. Quelques études épidémiologiques portant sur l'exposition au DES ou aux pesticides montrent qu'ils sont susceptibles d'agir à très faibles doses durant la vie fœtale et d'engendrer des malformations génitales mais aussi de modifier les équilibres hormonaux. En 2013, deux études ont souligné les effets des faibles doses de bisphénol A sur la fonction testiculaire avec anomalies génitales chez l'homme. Elles ont également montré comment il est difficile d'extrapoler des résultats obtenus chez l'animal à l'homme et comment les variations génétiques pouvaient impacter ces effets. (Bull. Veille Sci. n°21, Anses).

La seconde donnée repose sur les effets cocktails dus à la présence simultanée de divers perturbateurs endocriniens au sein d'un même organisme. Ainsi, en France, ce risque d'effet cocktail vient d'être illustré par les résultats d'une cohorte dite ELFE initiée en 2011. Les résultats de cette étude sur des femmes enceintes ont montré que l'on retrouvait chez pratiquement 100% de ces femmes du bisphénol A (BPA), quelques métabolites des phtalates, des pesticides (surtout des pyrèthroïdes), de la dioxine, des polychlorobiphényles (PCBs), des retardateurs de flamme (BFRs), des composés perfluorés (PFCs) et des métaux (sauf l'uranium).

Les principaux perturbateurs endocriniens

Le bisphénol A.
Les phtalates.

Alors, y a-t-il effet additif ou synergique ? Une première réponse vient d'être apportée à cette question. Dans un article récemment paru, afin d'identifier les molécules d'intérêt pour le testicule fœtal humain, les auteurs ont développé des modèles de prédiction mathématique des effets combinés des molécules à partir de leur profil toxicologique. Coordonnés par Bernard Jegou, de Rennes, ils ont réuni les données de 27 molécules, dont 7 médicaments, 14 molécules chimiques d'usage industriel (pesticides...) et 6 molécules dites socio-culturelles (alcool, caféine...). Onze molécules ont été retenues grâce au logiciel, et certaines comportaient des propriétés de perturbateur hormonal que l'on ne soupçonnait même pas chez l'homme. À partir de ces 11 molécules, 4 mélanges ont été conçus et testés *in vitro* sur le testicule fœtal humain.

L'exacerbation des effets varie d'un facteur 10 à 1 000 en fonction de la molécule considérée. Selon cette étude, « *L'exposition simultanée à des doses faibles de plusieurs perturbateurs endocriniens au cours du premier trimestre de grossesse (https://www.sciencesetavenir.fr/tag_default/grossesse_5294/) laisse entrevoir un risque pour le futur appareil génital et reproducteur de l'enfant. Ceci est d'autant plus préoccupant que les exacerbations des effets individuels de telles molécules peuvent aller jusqu'à un facteur 1 000* ».

Les polybromés.
Les parabènes

Les principaux effets des perturbateurs endocriniens.

- ✓ *Effets sur la reproduction.*
- ✓ *Effets sur la grossesse et le développement de l'enfant.*
- ✓ *Induction de diabète de type 2.*
- ✓ *Induction de cancers hormonaux dépendants.*
Pas vraiment de lien de causalité actuellement, sauf cas spéciaux professionnels et le cas du distillène. Trois principaux types de cancers seraient dus aux PE, à savoir le cancer du sein chez la femme (œstrogénodépendance), celui de la prostate chez l'homme,

- (androgénodépendance) et le cancer germinale testiculaire. Un cancer particulièrement bien documenté, celui de la prostate dû à la chlordécone, un pesticide organochloré (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection>)
- ✓ */Environnement/Pesticides*) qui a été largement utilisé dans les Antilles françaises entre 1973 et 1993 pour combattre le charançon du bananier
 - ✓ *Influence sur le neuro-développement et la puberté.*

Comment prévenir les effets délétères des PE : la substitution

L'un des moyens est de substituer un composé connu pour son effet de PE par un autre composé. C'est ainsi, pour les phtalates, le DEHP (phtalate de di (2-éthyl hexyle), composé très largement utilisé comme plastifiant dans la fabrication des PVC souples, dont la mise en évidence d'effets perturbateurs endocriniens a conduit à des restrictions réglementaires. Le règlement européen REACH a ainsi permis d'interdire son utilisation au profit de plastifiants moins toxiques comme le phtalate de diisononyle (DiNP).(voir J. Perinat, 2011).

Les substitutions peuvent être moins heureuses. Ainsi, le *bisphénol S* (BPS), préconisé comme substitut au *bisphénol A* (BPA), est un perturbateur endocrinien, même à très faible dose. Une étude (<http://ehp.niehs.nih.gov/2013/01/1205826/>),

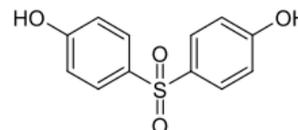
Conclusion

Bien que ce ne soit pas toujours formellement démontré, les présomptions sont très nombreuses qui font craindre le rôle néfaste des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine, principalement sous forme de cocktails.

Aux États-Unis, l'EPA (*Environmental Protection Agency*) développe actuellement des tests de criblage à haut débit pour détecter les perturbateurs endocriniens parmi plus de 1 000 composés chimiques pesticides et 6 000 contaminants de l'eau.

Ce même organisme a déjà développé des tests à haut débit pour détecter des effets sur les

publiée dans la revue *Environmental Health Perspectives*, a décrit pour la première fois comment le BPS perturbe la réponse hormonale de cellules de rats à des doses très faibles. « *Bien que moins susceptible de migrer sous l'effet de la chaleur ou de la lumière que le BPA, le BPS a une capacité de migration en petites quantités et en usage normal* »



Autre exemple de substitution malencontreuse, celle des parabènes, par la méthylisothiazolinone et la chlorométhylisothiazolinone dont les propriétés allergisantes ont été publiées dès 1989-1990.

récepteurs des oestrogènes et développe actuellement des tests à haut débit pour les récepteurs des androgènes, de la thyroïde et la stéroïdogénèse (Endocrine disruptors assays, *Chem & Eng News* 2018 :96 (11) 2-28).

En France, selon des mesures publiées en juillet 2017 de la part du Ministère de la Transition Écologique et Solidaire, pour repérer plus vite les perturbateurs endocriniens, il est prévu la mise en place d'une plate-forme publique-privé pour accélérer le déploiement de méthodes d'identification rapides.

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPRODUCTION

Yves COMBARNOUS

Directeur de recherche émérite au CNRS, UMR INRA-CNRS Université de Tours
Membre correspondant de l'Académie d'Agriculture de France

Les perturbateurs endocriniens sont devenus un domaine d'intérêt important pour de nombreux scientifiques mais également un sujet de discussion de la part de non-spécialistes (journalistes, politiques, militants, industriels, agriculteurs). Des arguments, souvent plus idéologiques ou économiques qu'objectifs, sont échangés et ont conduit à des certitudes antagonistes qui nuisent à un débat constructif.

La perturbation endocrine n'est pourtant qu'une des multiples modalités d'atteinte toxicologique des organismes. Il est donc important de resituer la part des mécanismes de perturbation endocrinienne parmi les autres mécanismes toxicologiques. Le but n'est évidemment pas de diluer l'impact des perturbateurs endocriniens parmi d'autres mécanismes moins « grand public », ni d'en nier l'importance, mais bien d'en

définir précisément les particularités afin de mieux en appréhender les véritables risques. La tâche est ardue dans la mesure où les débats évoqués plus haut ont même empêché de se mettre d'accord sur une définition des perturbateurs endocriniens. En outre, des règles de la communauté européenne interdisant complètement (pas de dose limite maxi) tout produit à action PE dans nombre de cas, rend encore plus improbable tout accord sur une définition.

Au risque d'être à contre-courant des tendances actuelles, y compris parmi certains scientifiques, on peut s'interroger sur la « nouvelle toxicologie » que nécessiterait l'étude des perturbateurs endocriniens.

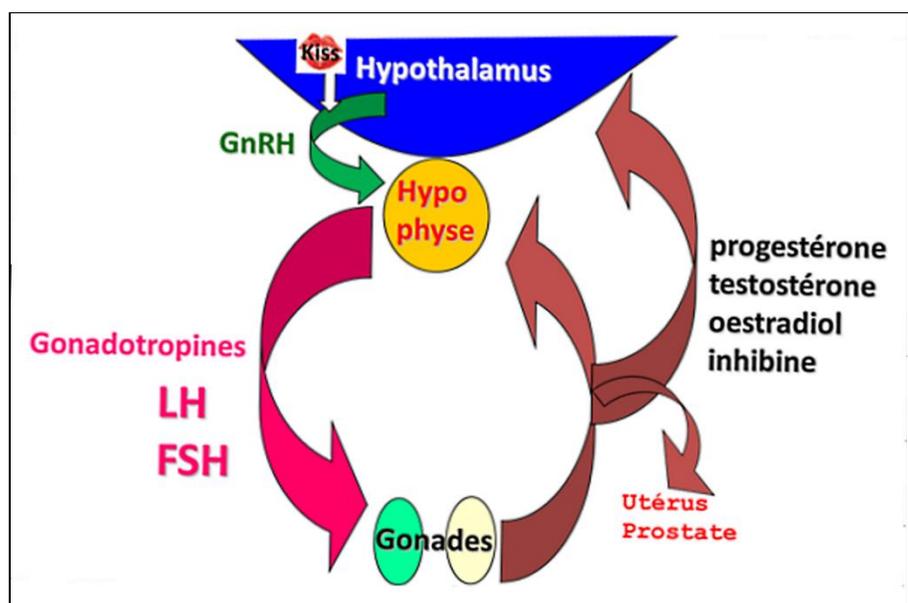
Cette nouvelle toxicologie se base sur une prétendue propriété intrinsèque des PE qui présenteraient une toxicité accrue aux doses les plus faibles. Cette assertion est basée sur un très petit nombre de faits avérés qui pourraient être expliqués autrement (impacts sur deux sites, désensibilisation, etc.).

La toxicologie classique permettrait de revenir à une recherche raisonnable des doses présentant un risque, et non pas de baser les interdictions de tel ou tel produit sur le danger potentiel (correspondant à des doses très élevées jamais rencontrées). Il convient donc de proposer et de valider des tests adaptés qui permettraient de qualifier chaque molécule, de manière raisonnée et acceptable, en tant que perturbateur endocrinien.

Si l'espèce humaine est la principale cible des toxiques à prendre en considération, il est évidemment indispensable de considérer également les impacts potentiels sur la faune sauvage, vertébrés et autres. Les espèces aquatiques doivent être particulièrement suivies du fait de leur immersion dans un milieu possiblement contaminé. Elles doivent être surveillées, non seulement du fait de leur intérêt agronomique, mais aussi du fait de leur rôle de sentinelle. Aux mêmes titres, les insectes pollinisateurs doivent faire l'objet d'une attention particulière. Pour l'ensemble de ces espèces, il conviendra de faire la distinction entre perturbations endocriniennes et non-endocriniennes afin de réagir correctement. En se gardant bien, en particulier, du réflexe de l'interdiction d'un produit connu si le risque est plus grand de tester de nouvelles molécules encore trop mal caractérisées. Il convient donc de prendre en compte les effets des molécules testées sur diverses espèces représentatives et ne pas se limiter aux effets directs sur la santé humaine.

Par définition, les pesticides sont des molécules toxiques ciblant des organismes vivants (mauvaises herbes, insectes ou vertébrés nuisibles, etc.). Leurs mécanismes d'action sont très variables et ces molécules peuvent, de manière imprévue, affecter les espèces non-cibles, en particulier l'espèce humaine. L'une des voies potentielles, mais pas la seule, des effets indésirables des pesticides sur l'Homme est la perturbation endocrinienne.

Figure 1. Schéma de l'axe hypophysio-gonadique



Les perturbateurs endocriniens agissent soit de manière directe, en se liant à des récepteurs hormonaux nucléaires qu'ils activent ou inhibent, soit de manière indirecte, en affectant la biosynthèse ou la dégradation ou la biodisponibilité d'hormones endogènes de l'Homme ou des vertébrés. De ce fait, les perturbateurs endocriniens peuvent agir à plusieurs niveaux *in vivo* et provoquer, selon la réponse étudiée, des effets non monotones en fonction de leur concentration. À chaque niveau d'action, les réponses unitaires sont néanmoins dose-dépendantes. Ainsi, les courbes doses-réponses non-monotones de certains perturbateurs endocriniens ne sont absolument pas une caractéristique de ces produits mais consécutives à leurs actions possibles à plusieurs niveaux en amont d'une réponse biologique donnée.

Concernant le glyphosate, sa toxicité est très faible en absence d'adjuvants permettant son entrée dans les cellules. Pour ce qui concerne son éventuelle activité de perturbateur endocrinien, il semble que ces adjuvants soient plus impliqués que le glyphosate lui-même. Il conviendrait donc de poursuivre les études des effets respectifs du glyphosate et de ses adjuvants de manière à ne pas éliminer une molécule maintenant très bien connue qui risque d'être remplacée par d'autres, peu connues, tout en conservant des adjuvants peut-être responsables des effets indésirables. Bien entendu, ceci ne dispense pas de chercher à diminuer, autant que possible, les quantités de cet

herbicide (et de tous les pesticides en général), dans les pratiques agricoles.

La fonction de reproduction peut être affectée par de nombreux produits toxiques. Ces effets peuvent être directs, par exemple en affectant les gamètes, ou indirects, par exemple via une perturbation endocrine. Le contrôle endocrine de la reproduction est assuré par l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (HPG) schématisé sur la Figure 1.

La GnRH hypothalamique contrôle la sécrétion des gonadotropines FSH et LH par l'hypophyse. Ces dernières contrôlent les fonctions gamétogénétiques et endocrines des gonades. Les stéroïdes gonadiques déterminent les caractères sexuels des mâles (fonctions de la prostate, des vésicules séminales, pilosité, comportement mâle, etc.) et des femelles (fonctions de l'utérus, des glandes mammaires, comportement femelle, etc.). Ces stéroïdes rétroagissent également au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse pour réguler les sécrétions de FSH et LH (feed-back).

Les produits toxiques capables d'agir en tant que PE sur la reproduction sont de petites molécules capables de mimer approximativement la structure des stéroïdes sexuels et d'agir au niveau de leurs récepteurs (Figure 2A) ou de leurs voies de synthèse (Figure 2B) ou de dégradation (Figure 2C) ou de leurs protéines de liaison circulantes (Figure 2D).

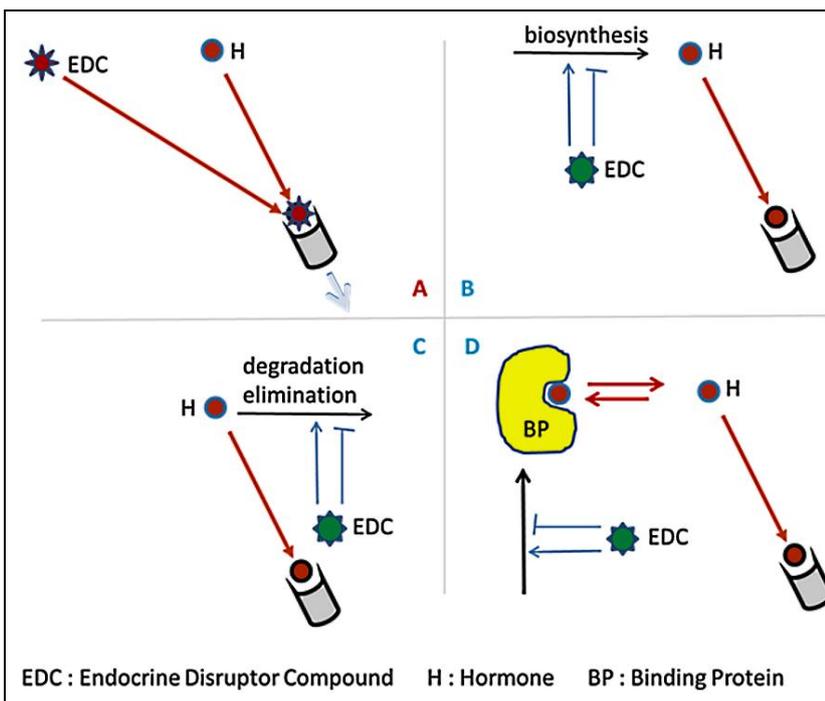


Figure 2. Les divers mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens

En résumé, la reproduction des vertébrés peut être la cible de produits toxiques, en partie via des

perturbations endocrines et selon divers mécanismes qu'il convient de bien identifier pour les hiérarchiser.

Mardi 13 février 2018, Institut Pasteur

NOUVELLES TECHNOLOGIES DANS LA LUTTE CONTRE LE VIRUS DU SIDA

Modératrice : Rodica Ravier, Directrice de Recherche honoraire au CNRS

Françoise BARRÉ-SINOUSSE

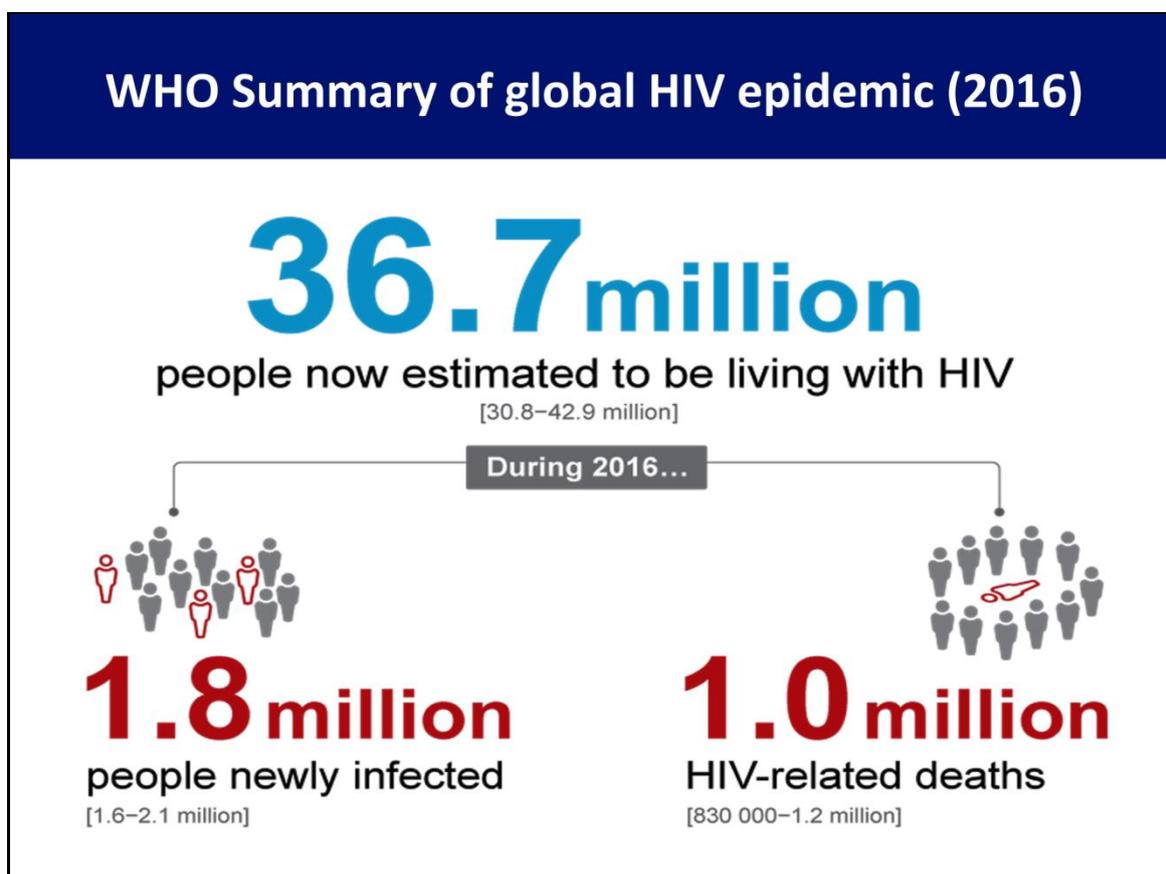
Prix Nobel de Médecine

Directrice de Recherche émérite à l'INSERM, Professeur à l'Institut Pasteur

Présidente d'honneur de l'Association

Il y a 35 ans, à l'Institut Pasteur, nous avons découvert un rétrovirus que nous avons appelé d'abord LAV, car isolé à partir d'un malade présentant une lymphadénopathie généralisée, un symptôme précédant le syndrome

d'immunodéficience acquise (SIDA). Ce virus fut rapidement démontré être la cause du SIDA, maladie mortelle à l'époque et dénommé plus tard HIV, virus de l'immunodéficience humaine.



Grâce à des collaborations pluridisciplinaires, la connaissance du virus, de son cycle de réplication

et de ses interactions avec les cellules de l'hôte a permis le développement d'outils de diagnostics

sérologiques puis moléculaires ainsi que des outils de prévention et des stratégies thérapeutiques basées sur l'utilisation d'inhibiteurs de la transcriptase reverse, l'AZT d'abord suivie par l'association de plusieurs antirétroviraux (ARV) agissant à différentes étapes du cycle de réplication du VIH.

D'énormes progrès ont été réalisés grâce à ces combinaisons thérapeutiques qui ne permettent pas d'éliminer le virus mais contrôlent efficacement sa multiplication chez l'hôte et permettent aux personnes infectées de vivre avec le VIH sans le transmettre aux autres. Grâce à ces ARV, le nombre de morts du SIDA a été divisé par deux depuis 2004 et le nombre de personnes nouvellement infectées a été réduite de plus de 45% depuis 1996. Cependant, seulement 59% des personnes infectées ont accès aux ARV dans le monde.

En conséquence, malgré les immenses progrès de ces deux dernières décennies, aujourd'hui encore environ 37 millions de personnes dans le monde vivent infectées par le VIH et tous les ans environ 6 000 personnes découvrent leur séropositivité en France. En 2016, au niveau mondial, 1,8 million de personnes ont été nouvellement infectées et 1 million de personnes HIV-positives sont décédées (voir Figure 1).

En absence de tout traitement, le virus altère progressivement les fonctions du système immunitaire de la personne infectée, fragilisant l'organisme face à d'autres pathologies, infectieuses ou non. Cependant, certaines personnes infectées par le VIH parviennent à contrôler naturellement leur infection en absence de tout traitement. Ces personnes, dites « contrôleurs naturels de VIH », présentent une charge virale très faible, voire indétectable. Elles ont souvent un profil génétique particulier (HLA-B27, HLA-B57) qui est associé à une réponse T CD8+ anti-gag extrêmement efficace, capable d'éliminer les cellules infectées et donc de contrôler la propagation du virus chez ces personnes qui ne développent donc pas de SIDA. D'autres patients de l'étude française Visconti, traités extrêmement tôt après leur infection (en primo-infection) maintiennent une charge virale indétectable avec très peu de cellules infectées de façon latente (réservoirs viraux), y compris après interruption de leur traitement antirétroviral. Ces patients, en rémission depuis plus de 10 ans, sont également capables de contrôler leur infection sans traitement, mais ils n'ont pas le même profil

génétique ni la même réponse T CD8+ efficace que les « contrôleurs naturels de VIH ». Les mécanismes de contrôle de l'infection chez ces patients Visconti sont en cours d'étude.

Un cas intéressant est le patient de Berlin, seule personne guérie de son infection VIH dans le monde à ce jour. Sa guérison fait suite à un traitement très lourd de cette personne pour une leucémie. Il a en effet subi des transplantations de moelle osseuse d'un donneur compatible, porteur d'une mutation dans l'un des co-récepteurs majeurs du VIH, la molécule CCR5 exprimée sur les lymphocytes et des traitements immunosuppresseurs pour éviter tout rejet de greffe. Aucun autre cas n'a pu être reproduit aujourd'hui, mais les chercheurs tentent encore, notamment par des approches de thérapie génique (par exemple à l'aide du système CRISPR-Cas9), à modifier CCR5 pour le rendre non fonctionnel.

Un autre modèle intéressant est celui des singes d'Afrique qui, infectés par un virus proche du VIH, le SIV, ne développent pas de SIDA et sont capables de contrôler leur infection, notamment au niveau de leurs organes lymphoïdes (ganglions par exemple) en relation avec des niveaux faibles d'inflammation et d'activation de leurs lymphocytes T, tout comme d'ailleurs les patients Visconti et les contrôleurs naturels du VIH. L'étude de ces modèles humains et animaux est donc prioritaire pour identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques et vaccinales en espérant induire chez les patients un état de rémission permanent à l'arrêt de tout traitement.

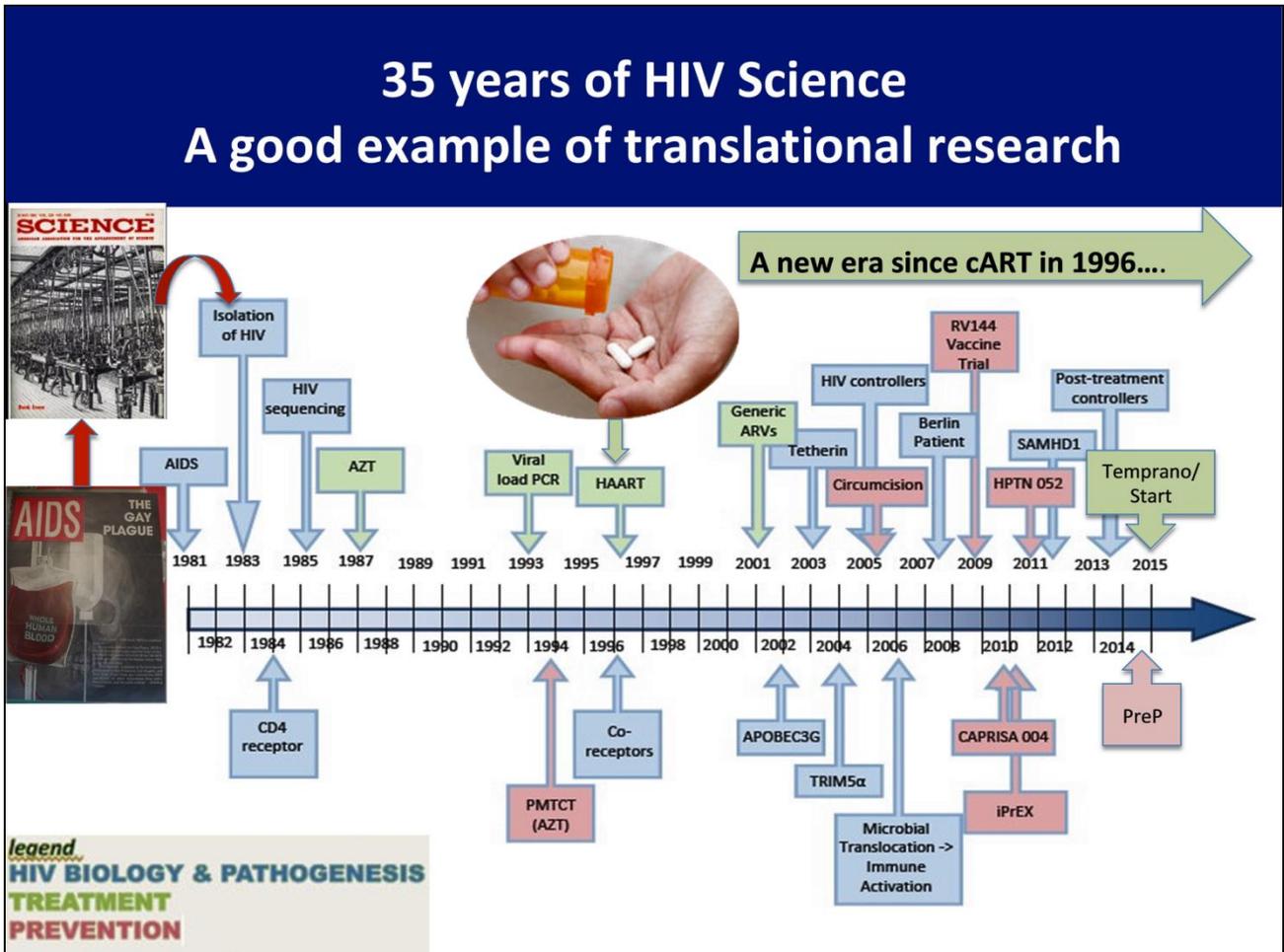
Depuis ces dernières années, nous avons assisté à un développement fulgurant des nouvelles technologies dans tous les domaines et particulièrement la santé qui s'est mise de plus en plus à l'heure du numérique. Des biotechnologies de plus en plus sophistiquées ont amené au développement de nouvelles approches thérapeutiques « idéales » pour tenter l'éradication du virus présent dans un organisme vivant. Le développement du numérique est également à la base de nouvelles technologies d'information et de communication qui renforcent l'efficacité des programmes de prévention, de dépistage et de traitement du VIH chez les personnes exposées.

Dans le domaine de la prévention, plusieurs programmes de traitement précoces et/ou prophylactiques ont été lancés. Par exemple, l'étude HPTN 052, basée sur une trithérapie précoce de sujets infectés, a démontré une

réduction de 96 % du risque de contamination du partenaire chez des couples sérodifférents. Les essais Temprano et Start ont également démontré tous les bénéfices des traitements précoces par des ARV chez les personnes vivant avec le VIH, y compris en Afrique en association avec une thérapie préventive de la tuberculose par de l'isoniazide La Pre P, ou « prophylaxie pré-

exposition » par des ARV, est un progrès majeur en terme de prévention de infection VIH chez les personnes à haut risque d'infection.

Les avancées majeures de la recherche translationnelle dans les domaines de la biologie, de la pathogenèse, de la prévention et du traitement depuis la découverte du VIH jusqu'en 2015-2016 sont résumées dans la Figure 2.



Malgré ces avancées majeures, la fin de l'épidémie mondiale de VIH/Sida ne se concrétisera pas en absence de vaccin et de traitement curatif. Ce sont donc les deux grands enjeux scientifiques de ce 21^{ème} siècle. La recherche d'un vaccin contre le VIH se heurte à de nombreuses difficultés, notamment la diversité génétique du virus et sa capacité à échapper à la réponse immunitaire de l'hôte contre cette infection. Cependant, depuis 2009, l'utilisation d'une approche intégrant la recherche fondamentale et la recherche préclinique et clinique ainsi que de nouvelles technologies et de méthodes d'analyses puissantes de données massives (OMICs, « Next Generation Sequencing », « Flow cytometry », « in vivo

Imaging », Bioinformatique, Biostatistiques, etc.) permettent d'espérer des avancées déterminantes dans les années à venir, tant en termes de vaccin que de traitement. Par exemple, depuis 2009, des anticorps neutralisants extrêmement puissants et à large spectre ont été construits par les chercheurs grâce à des analyses structurales de complexes antigène-anticorps. En 2017, l'efficacité de certains de ces anticorps, en combinaison ou non, a été rapportée, en particulier en terme de contrôle de l'infection dans des modèles d'infection chez le macaque. Des essais chez l'homme sont en cours et, selon les résultats, ces anticorps pourraient être envisagée soit en thérapeutique soit en prophylaxie contre le le VIH.

Une autre avancée en termes de traitement est l'utilisation, en thérapie génique, d'enzymes comme CRISPR Cas9 pour modifier les récepteurs du VIH et empêcher ainsi son entrée dans ses cellules cibles ou bien pour enlever, à l'aide de ces « ciseaux moléculaires », le provirus VIH des cellules infectées de façon latente (réservoirs viraux). Cette approche donne des résultats prometteurs in vitro et dans des modèles de souris humanisées, ouvrant de nouvelles perspectives chez l'homme, même si des débats sérieux en termes de bioéthique et d'accès à large échelle de ce type d'applications restent nécessaires.

D'autres approches de thérapie génique sont intéressantes, telle que la modification génétique de récepteurs à l'antigène des lymphocytes T (« Chimeric Antigen Receptor ou CAR T cells ») afin de cibler différents épitopes de l'enveloppe du VIH, d'optimiser la réponse T et d'éliminer les cellules infectées. Cette approche est d'ores et déjà utilisée avec des résultats remarquables dans pour le traitement de certains cancers. Des données préliminaires in vitro démontrent une activité anti-VIH de candidats VIH CARs qui encouragent des études précliniques chez l'animal et cliniques chez l'homme.

Ainsi, grâce aux nouvelles technologies, plusieurs stratégies prophylactiques et thérapeutiques sont aujourd'hui envisageables. Le succès proviendra probablement d'approches combinées dans le futur. De plus, l'identification de nouveaux biomarqueurs prédictifs de la réponse à ces candidats vaccins ou thérapeutiques de demain est une des grandes priorités scientifiques, car en

prenant en considération la variabilité des réponses individuelles, nous pourrions nous orienter vers des approches thérapeutiques voire prophylactiques personnalisées.

Ces approches devront cependant être acceptables pour les personnes concernées et accessibles aux populations des pays à ressources limitées. Il est donc indispensable d'associer à ces recherches multi-disciplinaires, une composante de sciences sociales et humaines, d'impliquer dès maintenant la société civile et les représentants des patients au développement de ces recherches ainsi que des partenaires privés au niveau international. Le succès sur le long terme dépend de cette intégration de tous les acteurs, comme les avancées dans le domaine du VIH/Sida de ces 35 dernières années l'ont largement démontré. Il est grand temps également de favoriser la collaboration entre chercheurs du VIH/Sida et chercheurs impliqués dans d'autres pathologies souvent associées à des anomalies d'inflammation et d'activation immunitaire, comme le cancer, les maladies cardiovasculaires ou du vieillissement dont résultera très certainement des idées innovantes en termes d'applications.

Le chemin vers la fin du VIH/SIDA est encore long. Alors, il reste urgent de poursuivre tous les efforts internationaux afin d'élargir l'accès à tous et à toutes aux outils de prévention, de dépistage et de traitements que ont fait leur preuves scientifiques d'efficacité, sans oublier les campagnes de sensibilisation et d'informations auprès des tous et de toutes, notamment les jeunes.

PROCHAINES MANIFESTATIONS

Consulter aussi les mises à jour sur la page *Accueil* de notre site : www.chercheurs-toujours.org

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://www.chercheurs-toujours.org>

Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com

En partenariat avec l'Association Française pour l'Avancement des Sciences

CONFÉRENCE-DÉBAT

LA MALADIE DE LYME

avec

Jeanne BRUGÈRE-PICOUX

Professeure honoraire à
l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Éric CAUMES

Professeur PUPH, Chef du Service des
Maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Valérie CHOUMET

Chargée de Recherche à l'Institut Pasteur

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

Mercredi 3 octobre 2018 à 15h

Institut Pasteur, Auditorium François Jacob
28 rue du Dr. Roux, Paris 15^{ème}

*Par application des mesures gouvernementales de sécurité :
accès limité aux personnes inscrites (secretariat.ct@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, 75654 Paris cedex 13 ; <http://www.chercheurs-toujours.org>
Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com

CONFÉRENCE-DÉBAT

MIGRATIONS, MIGRANTS

avec

Gérard-François DUMONT

Géographe, économiste et démographe

Professeur à l'Université Paris IV

Président de la revue *Population & Avenir*

et

Éric HOPPENOT

Professeur de Littérature et Cinéma

à l'ESPE – Université Paris Sorbonne

Modératrice : Marie-Françoise MERCK

Chargée de recherches honoraire à l'INSERM

Jeudi 15 novembre 2018 à 14h30

Institut Curie

amphithéâtre Biologie du Développement

(tout droit puis à droite en entrant sur le campus)

13 rue Pierre et Marie Curie, Paris 5^{ème}

*Par application des mesures gouvernementales de sécurité :
accès limité aux personnes inscrites (secretariat.ct@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, 75654 Paris cedex 13 ; <http://www.chercheurs-toujours.org>
Contact : CNRS, bâtiment H, 7 rue Guy-Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com

En partenariat avec l'Association Française pour l'Avancement des Sciences

VISITE COMMENTÉE DU JARDIN DES PLANTES ses espaces verts, serres, et arbres remarquables



©MNHN

par

Xavier RIFFET

**Directeur des Jardins du
Muséum National d'Histoire Naturelle
et**

Anne-Marie SLÉZEC

**Attachée honoraire au
Muséum National d'Histoire Naturelle**

Mardi 25 septembre 2018 à 15 h

Visite réservée aux adhérents (nombre de places limité)

Le rendez-vous sera précisé après l'inscription obligatoire
auprès de mfmerck@gmail.com



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://www.chercheurs-toujours.org>
Correspondance : CNRS, Bâtiment H, 7 rue Guy Môquet, 94800 Villejuif ; secretariat.ct@gmail.com**