

Embryologie

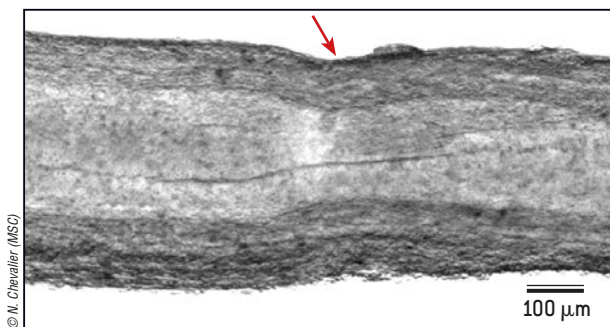
Comment l'intestin apprend à digérer

Quand vous avalez vos céréales le matin, la progression du bol alimentaire dans l'intestin se fait grâce à la contraction des muscles des parois. Ce phénomène automatique, appelé péristaltisme, est géré par le système nerveux entérique, intrinsèque à l'intestin. Pour mieux le comprendre, Nicolas Chevalier, du laboratoire Matière et systèmes complexes (université Paris Diderot, CNRS, Sorbonne-Paris-Cité), à Paris, et ses collègues ont étudié son apparition dans l'intestin de l'embryon de poulet. Ils ont constaté que le péristaltisme se déclenche au moment où apparaissent les muscles lisses de la paroi intestinale, avant même la connexion de l'intestin au système nerveux entérique. Les chercheurs ont aussi montré qu'il se développe indépendamment du reste de l'organisme et de la taille de l'intestin : mis en culture, l'intestin embryonnaire produit des contractions de plus en plus puissantes au cours du temps, bien que sa taille n'augmente pas. Une explication possible est la suivante : les ondes de contraction résulteraient d'une instabilité dynamique (une onde solitaire) qui se propagerait de cellule en cellule dans le tissu musculaire. Les neurones, accolés aux muscles, amplifieraient cette dynamique primitive et en prendraient le contrôle plus tard.

Au stade embryonnaire, la contraction de l'intestin n'a aucun rôle nutritif, puisque l'embryon est alimenté par voie veineuse. Son éventuel rôle physiologique reste donc à définir. En matière de digestion, notre curiosité est encore loin d'être rassasiée !

Aline Gerstner

N. R. Chevalier et al., Plos One, 21 février 2017



Chez l'embryon de poulet, l'intestin est très tôt parcouru d'ondes de contraction (flèche) indépendantes du reste de l'organisme, et notamment de l'activité neuronale.

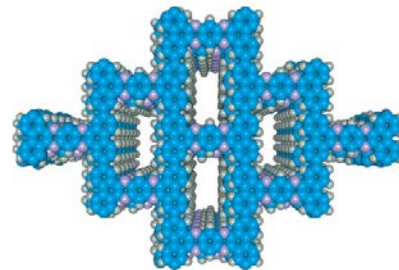
Chimie

Des polymères organiques pour remplacer le graphène

Isolé en 2004, le graphène, matériau bidimensionnel constitué d'atomes de carbone agencés en hexagone, présente des propriétés électroniques et mécaniques exceptionnelles. Néanmoins, le manque de modularité de sa structure limite ses applications et ses performances. Afin de contourner cette difficulté, Wei Liu et ses collègues de l'université nationale de Singapour ont synthétisé des analogues organiques du graphène.

La difficulté dans la fabrication de tels matériaux réside dans l'organisation des unités de base, qui sont ensuite liées entre elles pour constituer un polymère 2D. Jusqu'à présent, les seuls exemples de matériaux organiques plans et réguliers ont été réalisés à l'aide de liaisons carbone-azote. Mais ces liaisons n'ont pas la robustesse des liaisons carbone-carbone du graphène. Et les tentatives de synthèse n'ont conduit qu'à des solides amorphes ne présentant aucune régularité de structure.

Wei Liu et son équipe ont choisi de préorganiser les pré-curseurs, des composés plans tétrabromés nommés 2-TBQP, avant l'étape de polymérisation. Ils ont tout d'abord réalisé un cristal de 2-TBQP, dans lequel les monomères sont parfaitement organisés et alignés. Puis, en chauffant à 520 °C, ils ont provoqué la débromation des monomères. Ceux-ci se lient alors à leurs voisins *via* quatre liaisons



carbone-carbone, formant le polymère organique plan (ci-dessus).

Le solide cristallin ainsi obtenu est constitué d'un assemblage de feuillets plans (tout comme le graphite est constitué de feuillets de graphène), que Wei Liu et son équipe ont ensuite exfolié en minces couches à l'aide d'un simple ruban adhésif.

Les feuillets de ce polymère 2D ont été caractérisés par microscopie électronique. Leur structure est très régulière. Les chercheurs ont aussi montré l'intérêt de ce nouveau matériau comme anode pour des batteries sodium-ion. La structure poreuse permet la libre circulation des ions sodium lors des cycles de charge et de décharge. Elle confère à la batterie une stabilité et une capacité encore jamais atteinte, y compris avec des anodes en graphène.

Cette méthode de synthèse pourrait être généralisée à d'autres équivalents organiques du graphène.

Martin Tiano

Wei Liu et al., Nature Chemistry, en ligne, 16 janvier 2017

La biodiversité influe sur la floraison

On savait que le réchauffement climatique tend à avancer la date de floraison des plantes. Amelia Wolf, de l'université Columbia, et ses collègues ont montré que la perte de diversité dans un type de prairie californienne a un effet similaire. Les chercheurs ont observé la floraison dans des portions de terrain où ils avaient limité le nombre d'espèces. La plupart des plantes présentes fleurissaient plus tôt. Les variations d'humidité, de température et de concentration en azote dans le sol pourraient expliquer cet effet.

Perturbateurs endocriniens et cerveau

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles pour le développement du cerveau des vertébrés. Chez l'homme, une concentration anormale de ces hormones aux stades précoces du développement embryonnaire est associée à un déficit de QI et à une modification de la structure cérébrale de

l'enfant. Jean-Baptiste Fini, du Muséum national d'histoire naturelle, à Paris, et ses collègues ont montré sur des embryons de grenouilles qu'un mélange de quinze substances connues comme perturbateurs endocriniens et présentes dans des produits courants modifie le fonctionnement de ces hormones et le développement cérébral.

Suivez les dernières actualités de Pour la Science sur les réseaux sociaux



Retrouvez plus d'actualités sur www.pourlascience.fr

ENTRETIEN

« La médecine personnalisée n'est pas la révolution que l'on croit »

Les ambitions de la médecine personnalisée sont-elles survendues ? Sans doute en termes de prévention, mais elle devrait améliorer le diagnostic et le traitement de certaines maladies dans un avenir proche.



Béatrice DESVERGNE est médecin et professeure de biologie à l'université de Lausanne, en Suisse.

En décembre 2016, le ministère chargé de la santé a lancé un appel à projets pour la mise en œuvre et l'évaluation de deux plateformes de séquençage très haut débit à visée sanitaire. La construction de ces deux plateformes constitue la phase pilote du plan France médecine génomique 2025, annoncé en juin 2016, qui vise à développer la médecine personnalisée *via* le séquençage du génome et prévoit la création de douze plateformes de ce type, ainsi que de dispositifs pour engranger les informations et les traiter. Le rapport d'Aviesan (l'Alliance française pour les sciences de la vie et de la santé) qui a abouti à ce plan de 670 millions d'euros parle d'un changement de paradigme en médecine. Entre-t-on réellement dans une nouvelle ère ? Que peut-on attendre de la médecine personnalisée ? Le point avec Béatrice Desvergne, biologiste des systèmes complexes à l'université de Lausanne, en Suisse.

POUR LA SCIENCE

Qu'appelle-t-on médecine personnalisée aujourd'hui ?

BÉATRICE DESVERGNE : Le terme a d'emblée provoqué des réactions, car il suggérerait que la médecine personnalisée n'existait pas auparavant, ce qui

est faux. Depuis longtemps, le médecin adapte les traitements à son patient en fonction des différentes informations récoltées à son sujet. Mais depuis une dizaine d'années, ce terme a pris une autre signification avec l'avènement de la biologie des systèmes, qui s'appuie sur l'acquisition de données aussi exhaustives que possible sur un système biologique. L'idée est d'interpréter de façon judicieuse ce vaste ensemble de données afin d'améliorer notre compréhension du vivant et de ses pathologies, et de cibler les traitements de façon plus spécifique en fonction des données liées à chaque patient.

D'autres dénominations ont été proposées, telles que médecine de précision, stratifiée ou 4P (personnalisée, prédictive, préventive, participative) en fonction de ce que l'on souhaitait mettre en avant. Mais le terme « médecine personnalisée » a continué à être utilisé dans la communication. Il ne faut donc pas trop se focaliser sur le mot « personnalisée », mais sur ce que l'on met derrière.

PLS

On fait souvent l'amalgame avec la médecine génomique. La médecine personnalisée se résume-t-elle à celle-ci ?

B. D. : Le principal déclencheur de la médecine personnalisée a été le séquençage du génome.

Aujourd'hui, on séquence le génome d'une personne pour moins de 1 000 euros, et séquencer le génome entier de chaque individu fait partie des réalités de demain. Cette connaissance du génome de chaque individu laisse espérer qu'en comprenant la contribution de chaque gène au fonctionnement de l'organisme humain, on va comprendre les effets des altérations ou simplement des variations d'un individu à un autre. À partir de cette information, on déduira, grâce à un algorithme qui n'est pas encore dessiné, les risques d'avoir telle ou telle pathologie et, surtout – ce qui commence à être fait aujourd'hui – comment telle personne est susceptible de répondre à tel traitement. C'est pour cela qu'il y a confusion entre médecine génomique et médecine personnalisée, même si cette dernière est bien plus large en théorie.

PLS

Quelles sont les autres informations que l'on pourrait exploiter ?

B. D. : Dans la seconde moitié du XX^e siècle, le développement de la nouvelle biologie moléculaire, très centrée sur l'étude des gènes, a conduit à penser qu'on allait comprendre toute l'organisation du vivant en étudiant les interactions moléculaires. De fait, on a appris énormément, mais cela n'a pas permis de comprendre la complexité de l'organisme

dans son ensemble. C'est alors que la biologie des systèmes a proposé une approche globale des individus grâce à la génomique et aux autres « -omiques » : transcriptomique, protéomique, épigénomique, métabolomique, etc.

Prenons la transcriptomique. Jusqu'à il y a vingt ans, quand un biologiste voulait étudier l'effet d'une substance sur des cellules humaines en culture, il mesurait cet effet sur chaque protéine d'intérêt individuellement – dix à vingt en général. Ou plus souvent sur le niveau d'expression du gène qui la code, c'est-à-dire sur la concentration de l'ARN messager, l'intermédiaire transcrit à partir de ce gène. Aujourd'hui, grâce aux analyses sur micropuce, on obtient en une fois les modifications de l'expression de tous les gènes dans une cellule ou une population de cellules (en culture ou tissulaire), soit entre 20 000 et 100 000 informations.

De même, la protéomique est l'analyse de l'ensemble des protéines synthétisées par une cellule ou un organe, l'épigénomique, l'analyse de l'ensemble des modifications du génome qui ne touchent pas la séquence d'ADN, et la métabolomique, le recensement de tous les métabolites produits par la cellule. L'idée est qu'avec toutes ces « -omiques », on puisse reconstituer le fonctionnement des cellules, de l'organe et, à terme, de l'organisme entier dans toute sa complexité. Mais pour l'instant, on n'y arrive pas. Cela reste très compliqué, d'une part à cause de l'imposant volume d'information à traiter et, d'autre part, en raison des différentes échelles spatiales et temporelles impliquées. Autant le séquençage du génome d'un individu fournit le même résultat tout au long de sa vie, autant toutes les autres « -omiques » ne sont vraies qu'à un instant *t*, dans un tissu particulier et un contexte environnemental spécifique.

Ces données « -omiques » (en dehors de la génomique) n'ont donc un sens que si on les produit avec une question très précise derrière : on veut savoir, par exemple, comment le foie réagit à telle drogue et on analyse les « -omiques » deux-trois heures après le traitement. Ainsi, non seulement ces examens ne sont pas du tout routiniers chez l'homme, mais ils ne sont pas applicables en l'état à l'étude d'une maladie : quand une personne est malade, c'est l'ensemble du corps qui est atteint. Cette complexité de l'organisme fait que la médecine personnalisée ne pourra dépasser le cadre génomique que dans des cas extrêmement spécifiques.

PLS

Les autres « -omiques » restent-elles utiles ?

B. D. : Oui, mais surtout en recherche. C'est la situation aujourd'hui de la médecine personnalisée, où il est nécessaire d'avoir une très grande porosité entre la recherche et le soin. Si l'on veut améliorer le soin, il faut accepter de passer par une phase d'exploration et de compréhension des phénomènes fondamentaux. C'est en augmentant le nombre de personnes dont le génome est séquencé et qui sont suivies au fil du temps que l'on précisera nos connaissances. Et à leur tour, ces connaissances aideront à mieux comprendre les dysfonctionnements, voire à les anticiper. La phase exploratoire actuelle est indispensable, car on n'a pas aujourd'hui les outils pour estimer votre risque de développer un diabète dans dix ans, par exemple.

PLS

Que peut-on espérer de la médecine personnalisée en termes de prévention ?

B. D. : Il n'existe pour l'instant que quelques maladies très spécifiques où l'on est capable, à partir des informations collectées sur une personne, de dire si elle est susceptible de développer la maladie en question. Il s'agit essentiellement

des maladies monogéniques, causées par des mutations sur un seul gène, telle la maladie de Huntington. Le cas du cancer du sein lié à une mutation des gènes *BRCA1/BRCA2* est emblématique dans ce cadre. On sait que si une personne présente une mutation sur un de ces gènes, elle a 80 % de risques de développer un cancer, et une chirurgie préventive peut être proposée. Enfin, pour nombre de maladies dites orphelines, le séquençage possible de chaque individu atteint va énormément faciliter l'identification du gène en cause et permettre de proposer des thérapies voire des mesures préventives adaptées.

En revanche, contrairement à ce que laissent entendre certains promoteurs de la médecine personnalisée, on n'a pas encore les outils pour anticiper la maladie d'Alzheimer, le diabète de type II et autres maladies dites communes (cardiovasculaires, métaboliques, neurodégénératives...).

PLS

Quel est le problème ?

B. D. : Ces maladies sont dites communes car elles touchent une part importante de la population. Hormis quelques cas familiaux particuliers, elles ne sont pas liées à la perturbation d'un seul gène, mais sont le résultat de la conjonction de nombreux facteurs, certains génétiques, d'autres non.



LA MÉDECINE PERSONNALISÉE est souvent assimilée à la médecine génomique – le séquençage du génome à la recherche de mutations associées à des maladies –, car cette méthode est la plus facile à mettre en œuvre actuellement, même si elle est loin de répondre à toutes les questions.

Après le premier séquençage complet d'un génome humain, en 2003, des études ont été lancées pour identifier les variants génétiques qui avaient un impact important sur la survenue du diabète – les GWAS (Études d'association pangénomique). L'idée était de partir de populations ayant un diabète et de populations saines, et de répertorier sans *a priori* toutes les variations significatives entre les deux groupes. Or les résultats obtenus sont très décevants. On a bien identifié des gènes dont la variation est corrélée à un diabète de type II, mais l'impact de chaque variation est très faible. De fait, sur les 3,2 milliards de paires de bases du génome humain, 12 à 15 millions sont connues pour varier au sein de la population humaine dans les quelque

20 000 gènes du génome (lesquels correspondent à 1,2 % de celui-ci), et deux individus quelconques diffèrent d'environ 3 000 de ces variations, nommées SNP (Polymorphisme sur un seul nucléotide). Toutes ces variations ne sont pas respon-

sables d'une altération du fonctionnement de l'organisme. Et lorsqu'elles ont une influence, l'impact est statistiquement significatif, mais quantitativement faible. Que faire de tels résultats ? Lorsque, chez une personne non diabétique, on détecte une variation sur un gène qui augmente le risque de 1 à 1,2 par rapport au risque moyen de la population, quelle information et quelle prévention lui proposer ?

De plus, il est difficile d'étudier l'effet d'associations de SNP, chaque individu étant porteur de son propre lot de variations. Des solutions viendront avec l'augmentation de la taille des échantillons parmi la population et des diverses informations que l'on engrangera sureux : génétiques, mais aussi phénotypiques et sur l'environnement, le mode de vie, grâce notamment aux objets connectés. Cela permettra de stratifier les patients en sous-groupes plus homogènes, qui aideront à mieux évaluer le risque de maladie associé à tel profil. Mais le chemin est encore long pour y parvenir.

PLS

Du point de vue diagnostique et thérapeutique, la médecine personnalisée a-t-elle déjà des succès à son actif ?

B. D. : Le traitement ciblé du cancer est mis en œuvre depuis quelques années, avec des résultats encourageants, mais encore limités. On cite souvent

le cas de l'imatinib (commercialisé sous le nom de Glivec), le seul traitement que l'on administre en monothérapie pour les cancers qui y sont sensibles (ceux où le gène d'une enzyme, Bcr-Abl, est muté, telle la leucémie myéloïde chronique). L'idée est simple : repérer une mutation et contrer son effet à l'aide d'un médicament spécifique. Cependant, on sait aujourd'hui que les tumeurs sont un tissu très hétérogène. Les cellules qui portent la mutation repérée et combattue sont peut-être majoritaires, mais pas forcément les plus agressives, et les tuer peut laisser le champ libre à d'autres plus invasives. C'est pour cela qu'en général, on combine les traitements : opération, chimiothérapie, radiothérapie... Cependant, les approches personnalisées permettent de faire un typage moléculaire de la tumeur, de rechercher divers marqueurs prédictifs de son agressivité et de sa réponse potentielle aux traitements, et donc de choisir la meilleure approche en conséquence.

La pharmacogénomique a aussi beaucoup progressé grâce à la médecine personnalisée, car le séquençage du génome facilite cette approche et devrait la rendre plus systématique très prochainement. L'idée est de repérer dans le génome les gènes dont l'expression module le métabolisme d'un médicament donné. En fonction des variations présentes dans ces gènes chez un patient, on décidera si on peut lui donner cette molécule et à quelle dose. Cette approche est déjà utilisée et des essais cliniques sont en cours pour en augmenter la portée.

PLS

On est encore loin des promesses avancées – les 4P que vous évoquiez. La médecine personnalisée est-elle utopique ?

B. D. : La feuille de route des 4P – médecine personnalisée (propre à chaque individu), prédictive (établissant des facteurs de risque), préventive et participative (où le patient participe activement à la prévention et à la décision thérapeutique) – implique plusieurs présupposés : que le génome soit intelligible en soi, que les facteurs de risque soient connus pour les maladies majeures, ainsi que les mesures qui permettraient de les éviter en fonction du risque rencontré. Elle suppose aussi que l'on comprenne les résultats et les diagnostics obtenus : que signifie concrètement avoir trois fois plus de risque de contracter la maladie d'Alzheimer que son frère ?

Il va être encore plus indispensable d'avoir un médecin de famille référent au cœur du système

BIBLIOGRAPHIE

D. Stoppa-Lyonnet et S. Lyonnet, *Les 100 Mots de la génétique*, PUF, 2017.

X. Guchet, *La Médecine personnalisée. Un essai philosophique*, Les Belles Lettres, 2016.

A. Claeys et J.-S. Vialatte, *Les progrès de la génétique : Vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée*, Rapport de l'OPECST, 2014. ladocumentationfrancaise.fr

P. Corvol (dir.), *La prévention du risque en médecine. D'une approche populationnelle à une approche personnalisée*, Collège de France, 2012.

De fait, on est donc encore loin de remplir les seuls prérequis des 4P, mais si déjà on y parvenait, la médecine aurait fait un grand pas. Or avec la taille croissante des populations analysées, ces aspects devraient se préciser. On peut aussi penser que les diagnostics vont s'améliorer. Dans un avenir peut-être pas si éloigné, on pourra ajouter au diagnostic d'une maladie tout le contexte plus ou moins personnel du patient, le rapprocher ainsi d'une sous-population d'individus présentant des caractéristiques similaires et adapter son traitement aux informations engrangées sur cette strate : la médecine deviendra alors plus personnalisée qu'aujourd'hui.

PLS

Peut-on parler d'un changement de paradigme ?

B. D. : Non, je ne pense pas, pas à ce jour. Le changement de paradigme viendra avec la

capacité à vraiment devenir prédictif et préventif pour les maladies communes, c'est-à-dire à réduire considérablement les risques qu'elles se déclenchent à l'aide d'approches plus performantes et surtout plus ciblées que celles que l'on utilise aujourd'hui. On n'a en effet pas besoin de dépenser 670 millions d'euros pour dire à une personne qu'elle doit faire du sport ou adopter tel régime en prévention des maladies métaboliques. Aujourd'hui, ce qui est déjà positif à mon sens dans toute cette approche, c'est le développement d'une aide à la décision thérapeutique, c'est-à-dire l'ajustement des traitements en fonction de certains facteurs, qui ne sont pas tous génétiques.

En revanche, cette approche va sans doute considérablement modifier le paysage médical, notamment la place du médecin. Avec cette adjonction d'informations, il va être encore plus indispensable d'avoir un médecin de famille

réfèrent au cœur du système. Des systèmes d'apprentissage automatique, tel le système analytique Watson d'IBM, sont aujourd'hui capables d'explorer en quelques secondes les millions d'articles scientifiques qu'ils ont en mémoire et de proposer un traitement à partir des informations données sur le patient : âge, caractéristiques, type de pathologie, signes, données génomiques, etc., alors qu'un chercheur mettrait six mois à y parvenir. Mais il s'agit d'un traitement purement technique, un choix statistique fondé sur des travaux entrés dans la machine. Or on ne peut se contenter de placer le patient seul au cœur d'un système de machines, alors même qu'on lui demande de comprendre et de participer aux mesures préventives et aux décisions thérapeutiques. C'est bien le couple patient-médecin qui sera au centre. ■

Propos recueillis par Marie-Neige CORDONNIER

Entrée libre dans la limite des places disponibles

À la Cité des sciences et de l'industrie
Les mardis 18, 25 avril, 2, 9 et 16 mai à 19h
Cycle de 5 conférences
Dans la tête de l'homme médiéval
 Avec Martin Aurell, Damien Boquet, Valérie Delattre, Danielle Jacquart, Cyrille Leforestier, Michel Pastoureau, Denis Savoie.

Au Palais de la découverte
Les mercredis à 19h, jusqu'au 31 mai
Cycle de 9 conférences
La recherche à l'horizon 2037
 Depuis 1937, le Palais de la découverte se fait l'écho de la recherche scientifique. À l'occasion de ses 80 ans, il invite des chercheurs à se projeter en 2037.
 Avec notamment : Philippe Bihouix, Bernold Hasenkopf, Étienne Klein, Marie-Christine Schermann,...

En partenariat avec

programme complet sur cite.sciences.fr

Avec le soutien de

programme complet sur palais-decouverte.fr