

Articles supplémentaires – Thème 3

Chapitre 14	2
Chapitre 16	6
Chapitre 17	9
Chapitre 18	11
Chapitre 19	13

Chapitre 14

Les étoiles de mer contre la mucoviscidose

La roscovitine est une molécule présente dans les œufs d'étoiles de mer qui a été découverte en 1995 par un chercheur du CNRS dans son laboratoire de Roscoff en Bretagne. Par la suite, la start-up Man Ros Therapeutics a été créée en 2007 afin d'étudier cette molécule, à présent synthétisée artificiellement.

Des études pré-cliniques encourageantes ont montré un quadruple effet de cette molécule dans la lutte contre la mucoviscidose : un effet stimulateur du système immunitaire donc anti-infectieux, un effet analgésique, un effet anti-inflammatoire et un effet correcteur (aide la protéine CFTR à s'implanter dans la membrane) des cellules épithéliales.

Ainsi un essai clinique a débuté en 2016, il concerne 36 patients porteurs de la mutation F508del et infectés chroniquement par *Pseudomonas aeruginosa*. Si les résultats sont positifs des études cliniques européennes pourront débuter.



Le paradoxe des porteurs sains

En France, 1 individu sur 30 en moyenne est porteur sain d'un allèle muté du gène CFTR et la mutation F508del représente plus de 70 % des mutations. Or la sélection naturelle aurait dû conduire à la disparition de cet allèle muté, car il confère un fort désavantage sélectif. Dans ces conditions, comment expliquer une fréquence allélique aussi élevée ?

Certains auteurs ont avancé l'hypothèse de l'avantage sélectif des porteurs sains. En effet, posséder un seul allèle muté pourrait conférer un avantage face à certaines maladies comme les diarrhées provoquées par E Coli ou V Cholerae (le bacille du cholera). En effet ces bactéries sécrètent des toxines qui ont tendance à augmenter la sécrétion de Cl^- par les cellules épithéliales de l'intestin. Cela provoque un afflux d'eau à l'origine des diarrhées. Les porteurs sains ayant deux fois moins de protéines CFTR fonctionnelles que les individus non porteurs, la déshydratation des porteurs sains au cours de ces épisodes de diarrhées est moindre, ce qui améliore le pronostic vital...



Bacille du choléra (observation MEB).

La thérapie génique contre le cancer

Plusieurs études sont en cours afin d'utiliser la thérapie génique dans la lutte contre le cancer.

Outre l'insertion de l'allèle normal du gène de la p53 dans des cellules tumorales, on peut aussi modifier génétiquement des virus pour qu'ils aillent infecter et détruire spécifiquement les cellules cancéreuses.

Une autre méthode consiste à prélever des cellules immunitaires (lymphocytes T) chez le patient et à les modifier génétiquement afin qu'elles produisent des récepteurs capables de reconnaître efficacement les cellules cancéreuses. Ensuite réinjectés dans l'organisme, ces lymphocytes iront spécifiquement détruire les cellules cancéreuses.

Une autre piste consiste à modifier les cellules cancéreuses elles-mêmes, via l'insertion d'un gène les rendant plus repérables par notre système immunitaire.

Ainsi, il existe de nombreuses voies à explorer autour de la thérapie génique.

Certaines de ces thérapies donnent en essais cliniques des résultats très encourageants.



Deux lymphocytes fixés à une cellule cancéreuse.

Des chiens renifleurs de cancer

Une étude menée par l'Institut Curie a montré l'efficacité de l'odorat des chiens dans le dépistage du cancer du sein. Deux malinois ont été dressés pendant six mois à détecter l'odeur des cellules tumorales à partir de lingettes imprégnées de la transpiration de la patiente. Les résultats sont impressionnants : 100 % de résultats corrects sur une cohorte de 130 femmes. Une étude clinique à plus grande échelle (1 000 femmes) est prévue entre 2018 et 2021.

Cette technique pourrait être étendue à d'autres types de cancers et être utilisée dans les pays en voie de développement où l'accès au dépistage est insuffisant. Cela peut également constituer une étape dans la mise au point de nez artificiels capables de dépister les cellules tumorales.

Chapitre 16

Une course à l'innovation

Chercheurs et bactéries engagent une course contre la montre.

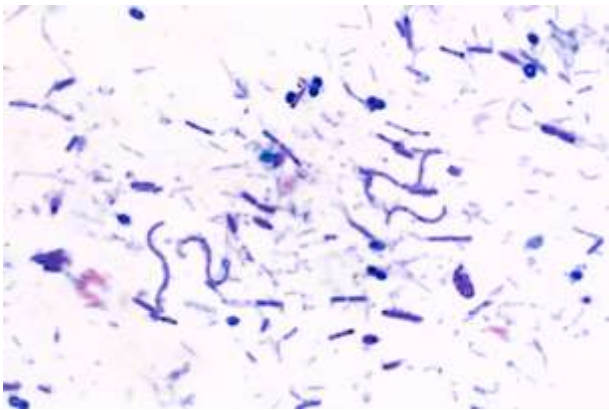
Antibiotique	Année de mise sur le marché	Résistances acquises
Pénicilline	1943	1945 (<i>S. aureus</i>)
Streptomycine	1947	1947
Tétracycline	1952	1956
Méthicilline	1960	1961 (<i>S. aureus</i>)
Acide nalidixique	1964	1966
Gentamicine	1967	1969
Vancomycine	1972	1987 (entérocoques)
Céfotaxime	1981	1981-1983
Linézolide	2000	1999 (<i>E. faecium</i>)
Daptomycine	2003	1991 (<i>S. aureus</i>)

Délai entre introduction des antibiotiques et apparition des résistances acquises.

La recherche de nouveaux antibiotiques

La résistance de plus en plus fréquemment constatée chez les bactéries à un ou plusieurs antibiotiques constitue une menace de santé publique. Le développement de nouvelles molécules antibiotiques par l'industrie pharmaceutique apparaît donc en enjeu majeur du XXI^e siècle.

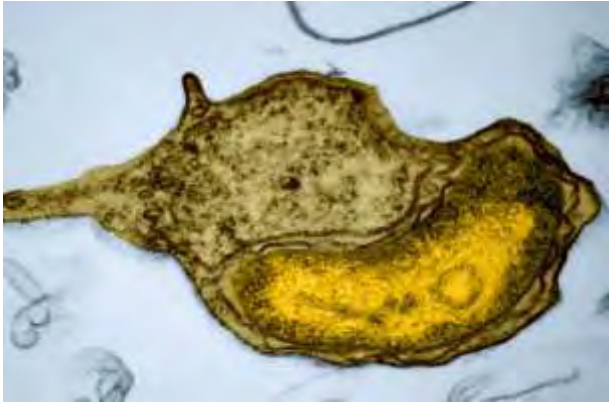
Jusqu'à présent, la plupart des antibiotiques avaient été isolés à partir de champignons ou bactéries du sol. En effet, plus de 50 % de leurs molécules fabriquées ont une activité antibiotique. Les études ont donc été naturellement relancées vers ces bactéries du sol qui constituent un réservoir potentiel de molécules antibiotiques. La recherche s'oriente aussi vers les bactéries de notre tube digestif. Des chercheurs ayant identifié en 2018, à partir du microbiote intestinal, plus de 6 000 gènes de résistance.



Bactéries isolées à partir d'un échantillon de sol.

Virus et bactéries à la rescousse

Pour faire face à l'inefficacité croissante des antibiotiques, d'autres pistes thérapeutiques sont envisagées. Des bactéries tueuses du genre *Bdellovibrio* qui se rencontrent dans le sol et l'eau. Des virus mangeurs de bactéries appelés bactériophages pourraient être utilisés à la place des antibiotiques lorsque les bactéries ciblées résistent aux antibiotiques.



Bactérie *Bdellovibrio*.



Bactériophage.

Chapitre 17

La toile d'araignée

Une récente découverte vient de mettre en évidence qu'une partie des cellules responsables de l'immunité innée (neutrophiles, macrophages) sont capables de libérer des pièges extracellulaires. Ils envoient sur les pathogènes une toile collante constituée par de l'ADN et de protéines dont certaines ont un rôle antibactérien. Les bactéries ainsi piégées sont immobilisées puis tuées avant d'être phagocytées.

Passe-partout ?

Les leucocytes ont des propriétés incroyables. Ils peuvent entrer et sortir des vaisseaux sanguins de deux manières surprenantes. Ils sont capables de passer entre les cellules endothéliales qui délimitent les vaisseaux en se déformant de manière spectaculaire comme la femme élastique ou bien, encore plus fort, en générant un passage à travers ces mêmes cellules comme pourrait le faire Docteur Strange.

Joue-la comme *Good Doctor*

Dans les séries médicales, on retrouve un jargon pas toujours simple à comprendre. Voici une petite séance de traduction.

« À combien sont les blancs ? »

Signifie : quelle est la concentration de leucocytes (leuco blanc cytes cellules) dans le sang ? Un nombre élevé de leucocytes pourrait indiquer une infection.

« La CRP est haute »

Signifie : La concentration de la protéine C réactive est élevée. Cette protéine est sécrétée principalement par le foie lors d'une réaction inflammatoire.

« NFS, Chimie Ioné »

Signifie : Prélever le sang du patient afin de déterminer entre autres la concentration des globules rouges, globules blancs. Une concentration anormale des globules rouges pourrait être le signe d'une anémie.

Chapitre 18

Le TROD, mieux savoir pour mieux soigner

Le TROD ou Test Rapide d'Orientation Diagnostique de l'infection au virus d'immunodéficience humaine permet de connaître sa sérologie vis-à-vis du HIV en 1 à 30 minutes.

Ce test détecte les anticorps anti-VIH. Il se réalise après 3 semaines suite à une prise de risques et doit être confirmé par un test ELISA puis un Western Blot en cas de résultats positifs après 6 semaines. Un nouveau test rapide peut être pratiqué 12 semaines après la prise de risques afin de confirmer la sérologie.

Il est disponible en pharmacie et peut-être vendu même aux mineurs sans autorisation parentale. Cependant en cas de prise de risque, il est possible de se rendre aux urgences afin de disposer d'un traitement d'urgence. Il est nécessaire de faire cette consultation dans les 48 heures afin que le traitement soit efficace.

Le principe de test de diagnostic rapide (TDR) existe également pour de nombreuses autres maladies.

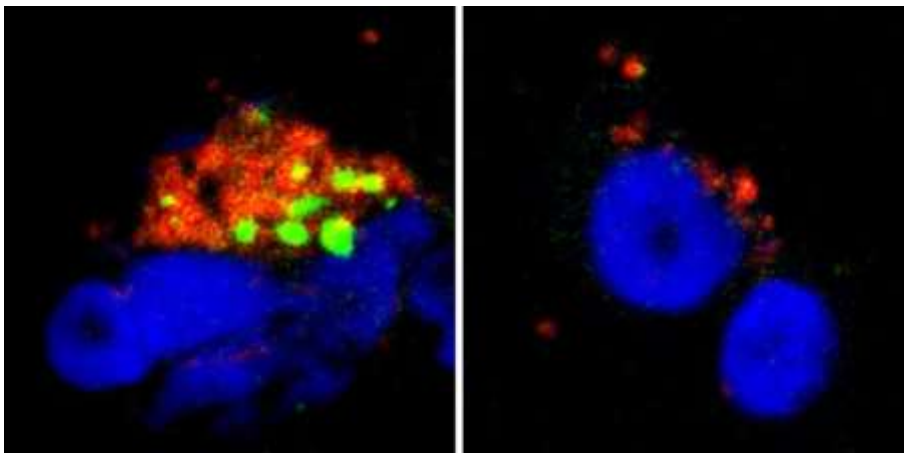


Réalisation d'un TROD.

Neuro-immunologie, une nouvelle discipline ?

La neurologie, l'étude du système nerveux et l'immunologie, l'étude du système immunitaire étaient jusqu'à présent deux disciplines distinctes. Cependant les chercheurs se sont rendu compte que les liens entre ces deux disciplines étaient si importants qu'ils proposent créer une nouvelle discipline basée sur l'étude des interactions entre ces deux disciplines. Sinon comment expliquer que nous tombions plus souvent malades lorsque nous sommes stressés ?

De nombreuses maladies sont concernées par cette nouvelle discipline, par exemple la sclérose en plaques, les maladies à prion, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, certains cancers, la rage, les méningites...



Cellule sentinelle (en bleu) mise en contact avec le VIH (en rouge) produisant des substances chimiques (interférons en vert). À droite, la même expérience menée avec un milieu de culture contenant de l'histamine, une substance pouvant être produite par le système nerveux.

Chapitre 19

Jenner avant Pasteur

Si Pasteur est bien l'inventeur de la technique de la vaccination par inoculation d'un pathogène atténué, l'idée même d'appliquer un pathogène pour s'en protéger est redevable à une expérimentation antérieurement menée par le médecin de campagne anglais Edward Jenner (1749-1823).

Jenner observe que des fermières en contact routinier avec le virus de la variole bovine (maladie appelée vaccine, du latin « *vacca* » : vache) par l'intermédiaire du pis des vaches ne contractent jamais la variole. Il a alors l'initiative d'introduire par scarification chez des organismes humains, (dont son propre fils !) le pus de la vaccine. Il put constater qu'aucune des personnes ainsi traitées ne contractait ultérieurement la variole.



1796 : Edward Jenner teste l'effet du pus de la variole bovine sur un être humain (avec un observateur bovin à la fenêtre !).

Le prix Nobel de médecine pour la première production d'anticorps monoclonaux

En mai 1975, deux chercheurs pour ainsi dire inconnus, l'immunologiste allemand Georges Köhler et le biochimiste britannique César Milstein, proposent un article à la revue Nature.

Dans leur papier, Köhler et Milstein décrivent la technique des hybridomes qu'ils ont mise au point et qui leur a permis de produire, pour la première fois, des anticorps monoclonaux.

En conclusion de l'article, les deux auteurs mentionnent très humblement que cette technique « pourrait être utile en médecine et dans l'industrie ».

Köhler et Milstein ont obtenu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1984 pour leur découverte, dont on estime qu'elle a déjà sauvé un grand nombre de vies !