BIO'ACTIF

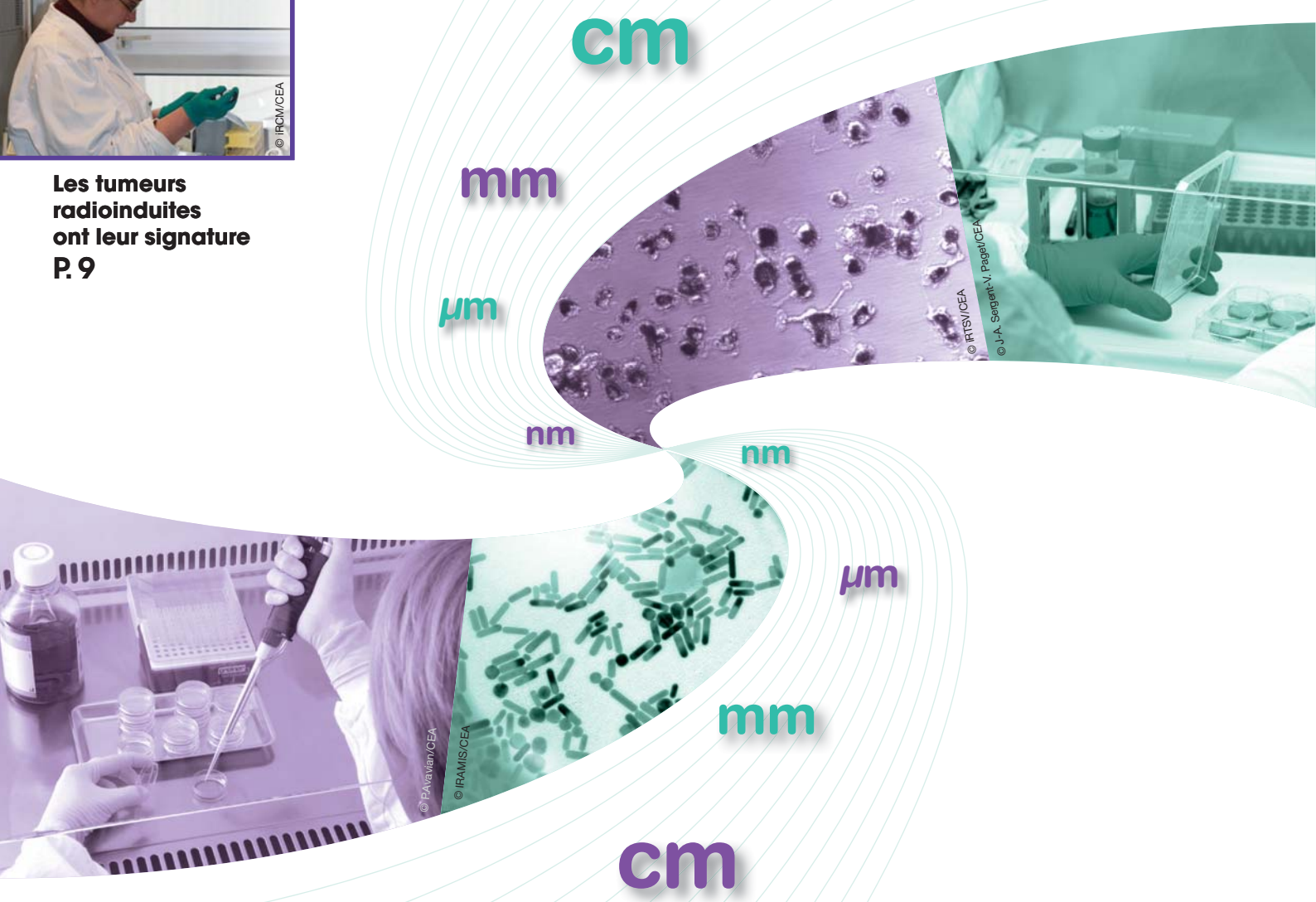
LA RECHERCHE DE LA DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT DU CEA I N°7 / AVRIL 2011

Nanoparticules :

LA TOXICOLOGIE CHANGE D'ÉCHELLE

© IRCM/CEA

Les tumeurs radioinduites ont leur signature
P. 9



energie atomique • energies alternatives

SOMMAIRE

partager

EXPÉRIMENTATION ANIMALE : le CEA se dote d'un comité d'éthique pour ses centres d'Île-de-France 3

BIOLOGIE STRUCTURALE : avec Polara, Grenoble voit grand

PARTENARIATS AUTOUR DE L'IMAGERIE : Imakinib® : des biomarqueurs contre le cancer ...

DÉCODER

NANOPARTICULES : la toxicologie change d'échelle 6

AVANCER

Les **TUMEURS RADIOINDUITES** ont leur signature 9

OIKOPLEURA, un zooplancton à évolution accélérée

VAINCRE LE STAPHYLOCOQUE DORÉ : vers une nouvelle stratégie ...

À NOTER

Le monde secret de Tara sur **PLANÈTE THALASSA** 12

NOS INSTITUTS

iBiTec-S Institut de biologie et de technologies de Saclay

I²BM Institut d'imagerie biomédicale

iMETI Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes

IBS Institut de biologie structurale Jean-Pierre Ebel

iRCM Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire

iRTSV Institut de recherches en technologies et sciences pour le vivant

iBEB Institut de biologie environnementale et biotechnologies

IG Institut de génomique

TS Technologies pour la santé

TOX Toxicologie

FAR Centre de Fontenay-aux-Roses

Mobilisation auprès du Japon

Alors que nous mettons sous presse ce 7e numéro de *Bio' actif*, les conséquences sur la centrale de Fukushima du plus grave séisme suivi du plus important tsunami que ce pays ait connus ne sont pas encore totalement stabilisées. Il est dès lors impossible de dresser le bilan de cette catastrophe naturelle et d'estimer précisément son impact sur le site nucléaire.

Dépassant les drames personnels qui les ont frappés, nos collègues japonais travaillent sans relâche pour garder la maîtrise du refroidissement des réacteurs et réduire autant que possible les conséquences environnementales de cet accident majeur. Ils font l'objet de toute notre admiration. Solidaires, la communauté internationale et les pays possédant une expertise sur l'énergie nucléaire ont d'ores et déjà proposé et apporté leur soutien matériel, scientifique et technique. Les équipes du CEA ont, de longue date, noué des partenariats avec leurs homologues japonais dans les différents domaines d'application de la recherche nucléaire. À présent, l'heure est venue de donner tout leur sens à ces partenariats et de renforcer les liens ainsi tissés en s'engageant collectivement aux côtés des japonais.

> **« À présent, l'heure est venue de donner tout leur sens à ces partenariats et de renforcer les liens ainsi tissés en s'engageant collectivement aux côtés des japonais. »**

Au plan national, la DSV sera mobilisée, comme l'ensemble du CEA et de la communauté scientifique française, pour apporter des réponses aux questions du public et pour adapter, dans un second temps, ses programmes de recherche aux enjeux qui émergeront du bilan de l'accident de Fukushima, notamment dans le domaine de la radiobiologie et de la toxicologie nucléaire.

Bio' actif sera l'un des outils d'information à votre disposition pour vous procurer les données scientifiques nécessaires à la réflexion collective qui sera menée sur les questions de l'impact sur le vivant de l'énergie nucléaire en situation normale et post-accidentelle. Ainsi, le 8e numéro de *Bio' actif* à paraître cet été sera essentiellement consacré aux grandes avancées de la radiobiologie.

Gilles Bloch, Directeur des sciences du vivant du CEA

Éditeur : CEA Fontenay-aux-Roses - 18, route du Panorama - BP 6 - 92265 Fontenay-aux-Roses Cedex **I Directeur de la publication :** Gilles Bloch **I Rédacteur en chef :** Céline Gaiffier (01 46 54 93 71)
Ont participé à ce numéro : Mathieu Jahnich, Capucine Romefort, Fabienne Lebrun, Isabelle Philippe et Julie Barroso **I ISSN :** 0753-3454 **I Conception et réalisation :** MAKASAR **I Impression :** Imprimerie BM

Remarques, commentaires et suggestions sur *Bio'actif* sont les bienvenus : celine.gaiffier@cea.fr

EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Le CEA se dote d'un **comité d'éthique** pour ses centres d'Île-de-France

Avec la création, le 3 janvier dernier, du comité d'éthique en expérimentation animale pour ses centres d'Île-de-France, le CEA anticipe non seulement la transposition de la réglementation européenne dans ce domaine en droit français mais affirme également les principes et la démarche qui prévalent pour l'ensemble de ses activités impliquant le recours à l'expérimentation animale.

Remplacer, réduire, raffiner. Depuis longtemps déjà, les fameux 3R font partie du vocabulaire de base des chercheurs, vétérinaires et techniciens concernés. Il s'agit de s'interroger sur l'absolue nécessité de recourir à l'animal, sur l'existence ou non de solutions alternatives, sur les possibilités de minimiser le nombre d'animaux et d'éviter toute douleur. Le personnel suit des formations, obligatoires et régulières, les établissements sont inspectés par les services vétérinaires de l'État et dès 2002, la DSV a fait partie du comité régional d'éthique « Île-de-France Sud », aujourd'hui dissout.

« Avec ce comité d'éthique propre au CEA, nous voulons disposer d'une structure qui aura déjà fait ses preuves quand la directive européenne[1] sera transposée en droit français, d'ici fin 2012 », explique Christophe Joubert, responsable du Bureau des études biomédicales chez l'animal du CEA.
Ce comité regroupe une quinzaine de personnes parmi lesquelles des représentants des chercheurs et des techniciens, des personnes extérieures au domaine de l'expérimentation animale ou encore au CEA.

© P.Stroppa / CEA

Hébergement de rongeurs de l'installation MIRCen à Fontenay-aux-Roses.

Le passage des protocoles de recherche par ce comité d'éthique n'a pas, pour le moment, de caractère obligatoire et son avis reste consultatif. Le comité propose aux chercheurs des outils de formalisation de leurs protocoles pour ne rien laisser au hasard et en décrire toutes les étapes avec précision.

« Ainsi, nous avons déjà rendu deux avis favorables, après avoir demandé aux équipes d'affiner leur protocole », commente Jacques Ramette, le président du comité.

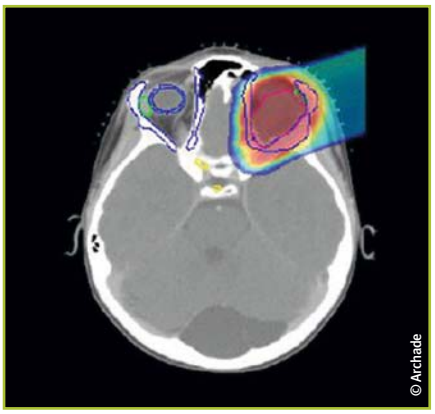
[1] La Directive 2010/63/EU relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques a été adoptée le 22 septembre 2010.

EMPRUNT NATIONAL

La DSV développera deux **Équipements d'excellence**

FlowCyTech et REC-Hadron, deux projets portés par des équipes de la DSV figurent parmi les 52 lauréats de l'appel à projets « Équipements d'excellence » rendus publics le 20 janvier dernier par Valérie Pécresse, ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, et René Ricol, Commissaire général à l'investissement. Doté de 2 300 000 euros et mené en partenariat avec BertinPharma, FlowCyTech a pour but d'étendre les activités de la plateforme d'immunovirologie du CEA Fontenay-aux-Roses à la cytométrie de masse, technologie permettant un phénotypage complexe des cellules de mammifères. REC-Hadron est un projet porté par le GIP Cyceron[1], à Caen. Son objectif est de contribuer au développement d'une installation expérimentale d'hadronthérapie pour le traitement des cancers (cf. *Bio' actif* n°4) ; et ce par l'acquisition d'un irradiateur X pour la mise au point de modèles biologiques ainsi que par l'étude et la réalisation d'une chambre à vide pour la détection d'ions carbone de 80 et 400 MeV. La dotation allouée à ce projet s'élève à 1 280 000 euros.

[1] Groupement d'intérêt public placé sous la tutelle du CEA, du CNRS et de l'Inserm, Cyceron a également pour partenaires : l'Université de Caen Basse-Normandie, le CHU de Caen, le Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse, le GANIL et la Région Basse-Normandie.


© Archade

L'hadronthérapie permet de cibler la tumeur sans atteindre les tissus sains.

BIOLOGIE STRUCTURALE

IBS

Avec Polara, Grenoble voit grand

L'IBS a inauguré le 11 février son nouveau microscope électronique ultra-stable à haute énergie, le Polara. Deuxième microscope de ce type en France, le Polara présente la particularité d'être entièrement dédié à la biologie. Il permet d'une part, de visualiser des complexes macromoléculaires biologiques à une échelle inférieure au nanomètre et d'obtenir leur structure tridimensionnelle ; d'autre part, de visualiser des objets biologiques uniques (mitochondries, virus irréguliers…) sous différents angles par cryo-tomographie électronique. Le Polara représente un investissement de 2,35 millions d'euros. Son acquisition a été initiée par l'IBS et a pu se concrétiser en partenariat avec l'•*UVHCI* grâce aux financements obtenus auprès du GIS Ibisa, du CNRS, de l'EMBL et de la région Rhône-Alpes, ainsi que dans le cadre du Contrat de Projet État-Région. Ce microscope fait partie intégrale du Partenariat pour la Biologie Structurale de Grenoble. Il vient compléter deux autres microscopes de très haute performance installés à Minatec et dévolus à l'étude des matériaux et aux nanotechnologies. Son arrivée fait du polygone scientifique de Grenoble le plus grand regroupement français de microscopes électroniques modernes.

UVHCI
Unit of Virus Host Cell Interactions.

Polara, de son nom Tecnai F30 – FEI, est entièrement contrôlable par ordinateur.

FONTENAY-AUX-ROSES

FAR

Un territoire pour la santé et les biotechnologies

VALLÉE SCIENTIFIQUE DE LA BIÈVRE
un territoire de projets au sud de Paris, en Hauts-de-Seine et Val-de-Marne

Treize élus et partenaires de la conférence de la Vallée Scientifique de la Bièvre se sont réunis sur le centre de Fontenay-aux-Roses pour échanger sur le développement territorial des activités en santé et biotechnologie, dans le cadre de Paris Biotech Vallée. Leurs discussions ont été suivies d'une rencontre avec le professeur Leboulch, directeur de l'Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes, et d'une visite de MIRCen.

Alain Jacquier, lauréat du Grand prix CEA de l'Académie des sciences

Alain Jacquier, Directeur de recherche au CNRS et responsable de l'Unité de génétique des génomes de l'Institut Pasteur, a été récompensé pour ses travaux de recherche par le Grand prix du CEA décerné par l'Académie des sciences. À l'invitation de Catherine Césarsky, Haut-Commissaire à l'énergie atomique, et d'Alice Dautry, Directrice générale de l'Institut Pasteur, le lauréat est venu partager un moment d'échange scientifique avec les chercheurs du CEA au travers d'une conférence portant sur ses travaux dans le domaine de la biologie moléculaire des ARN. Il a profité de cette occasion pour souligner les liens étroits qu'il a développés sur ce sujet, avec les chercheurs du CEA et notamment de l'iBiTec-S.

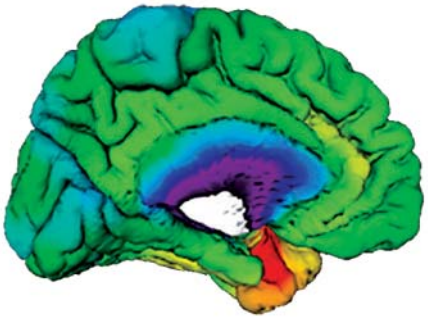
Catherine Césarsky, Alain Jacquier, Alice Dautry (de gauche à droite).

Maladie d'Alzheimer

I²BM

Capitaliser sur l'imagerie avec Cati

Diagnostiquer de façon précoce la maladie, trouver rapidement des traitements efficaces, tels sont les enjeux auxquels doivent répondre les scientifiques face à la maladie d'Alzheimer. C'est dans ce contexte et dans le cadre national du Plan Alzheimer que vient d'être lancé le Centre d'acquisition et de traitement d'images, Cati. Ce consortium, dont la création a été confiée au CEA (I²BM) par la Fondation Alzheimer, a pour mission d'établir un dialogue entre la recherche clinique et la recherche algorithmique de traitement de l'image. Dans un premier temps, Cati centralisera les informations issues des centres de radiologie et de médecine nucléaire français afin d'évaluer la qualité des images TEP et IRM obtenues sur les patients et de les analyser. Ce travail débouchera ensuite sur une standardisation des protocoles d'imagerie et un diagnostic plus performant. Il permettra également de constituer des cohortes de patients bien identifiés auxquelles l'industrie pharmaceutique pourra faire appel afin de tester efficacement les médicaments potentiels.



Atrophie cérébrale dans la maladie d'Alzheimer, avec un départ du processus au niveau de l'hippocampe (en rouge).

Partenariats autour de l'imagerie

I²BM

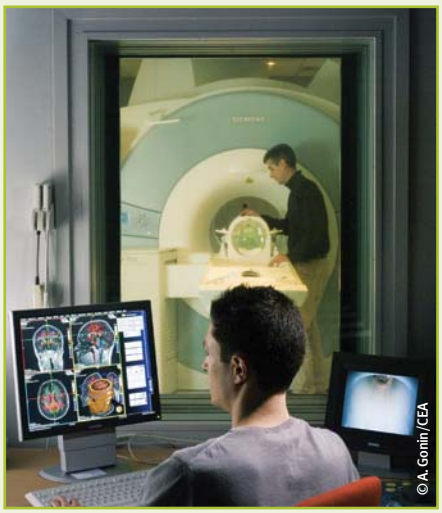
Pilotage d'un robot en hotte blindée pour la synthèse de produits radiopharmaceutiques.

Imakinib® : des biomarqueurs contre le cancer

Dans la lutte contre le cancer, les inhibiteurs de kinases sont une cible thérapeutique privilégiée. Imakinib® est un projet ambitieux qui se propose de développer des biomarqueurs spécifiques détectables en imagerie TEP à partir d'inhibiteurs de kinases. Cofinancé par Oséo et porté par un consortium industriel réunissant Oncodesign, Guerbet et Ariana Pharma, il permettra la mise au point de nouveaux radiotraceurs en s'appuyant sur l'expertise et les compétences du Laboratoire de développements méthodologiques en tomographie par émission de positons (LDMTEP, I²BM) sur la plateforme Cyceron, à Caen.

Maladie d'Alzheimer : signature d'un accord AstraZeneca-NeuroSpin

Fin 2010, la société AstraZeneca et NeuroSpin (I²BM) ont passé un accord dans le cadre d'une étude clinique conduite pendant 20 ans sur une cohorte de sujets âgés de 60 à 70 ans pour rechercher des éléments de diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Cette étude sera menée grâce aux appareils d'imagerie par résonance magnétique (IRM) à haute et très haute résolution de 3 et 7 Teslas de NeuroSpin. AstraZeneca apporte un financement de près de 634 000 euros pour en réaliser l'étape préliminaire qui vise à trouver des marqueurs potentiels. Promoteur de l'étude, le CEA est également détenteur de la propriété intellectuelle des découvertes qui en seront issues.



IRM 3 Teslas dédiée aux études cliniques chez les volontaires sains et les patients.

RECHERCHE

NANOPARTICULES

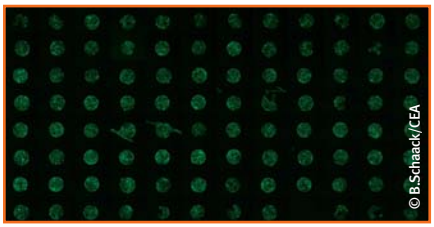
LA TOXICOLOGIE CHANGE D'ÉCHELLE

Convaincu du fait que l'apport des nanosciences sera déterminant dans le développement des technologies de l'information et de la santé, le CEA mène des recherches à la fois fondamentales et appliquées dans ce domaine. Ce que l'on appelle désormais « la révolution des nanos » engendre des préoccupations environnementales et sanitaires qui sont à la hauteur des enjeux scientifiques et techniques en présence. Le CEA a donc étendu son programme de recherche en toxicologie pour étudier ces « nanos » et contribuer à déterminer leur impact. Biologistes, chimistes, modélisateurs conjuguent leurs forces et leurs expertises pour apporter au plus vite des éléments de réponses.

© J-A. Sergent -V. Paget/CEA
© iRTSV/CEA
© IRAMIS/CEA
© P.Avavian/CEA

Textiles, matériaux de construction, médicaments, cosmétiques… les produits d'usage courant comportent de plus en plus de nanomatériaux manufacturés. L'•*Anses* en dénombre déjà 246 commercialisés sur le marché français[1] et la tendance va en s'accentuant. L'Anses, dans un avis rendu en mars 2010, pointait notamment le fait qu'il est nécessaire « d'améliorer la méthodologie d'évaluation du risque sanitaire pour prendre en compte les spécificités des nanomatériaux ». En d'autres termes, il n'en va pas de la toxicologie des nanos, ces particules de l'ordre de 1 à 100 nanomètres (soit environ mille fois plus petit que l'épaisseur d'un cheveu), comme de celle des composés déjà connus et expertisés. *« Compte tenu de la vitesse à laquelle de nouvelles nanos sont inventées, il faut faire vite. Aujourd' hui, la communauté scientifique s' accorde à dire qu' il faut à la fois faire entrer l' étude de ces particules dans des référentiels existants et élaborer de nouvelles méthodes au cas où les précédentes seraient incomplètes »*, constate Éric Quéméneur, Directeur du programme transversal Toxicologie au CEA. Afin de gagner en efficacité, les acteurs français ont choisi de pousser leurs recherches sur trois grandes familles de nanoparticules parmi les plus employées dans l'industrie : les oxydes de titane, les oxydes de silice et les nanotubes de carbone. Pour déterminer les référentiels à utiliser, une approche consiste à tenter de classer ces nanos par familles de risque. C'est l'un des objectifs de Sylvie Chevillard, de l'iRCM. La grande difficulté est que chaque nano doit être considérée comme singulière. Cela va même plus loin car, pour une même composition chimique et une même forme, il faut regarder différemment une nanoparticule de 5, 10, 50 ou 100 nm de diamètre. Son équipe étudie les effets de vingt nanoparticules caractérisées selon une dizaine de critères physico-chimiques (taille, forme, charge, volume…) en pratiquant une dizaine de tests systématiques sur des cellules de colon, de foie, de rein et de poumon et leur ADN. En compilant les résultats de ces tests, l'équipe espère distinguer des critères déterminant les différents types de toxicité de ces particules, ce qui permettrait de les classer par famille. *« Classiquement, on établit des relations entre la masse de produit et l' effet, il semble évident que pour les nanos il faudra associer la masse à un ou plusieurs autres critères »*, explique la chercheuse. Pour l'instant, les méthodes mises au point par son équipe sont standardisées et reproductibles mais nécessitent beaucoup de temps. *« À terme, nous voudrions mettre en place une plateforme robotisée qui permettra de faire ces tests en routine »*, annonce Sylvie Chevillard.

> *« L'objectif est d'explorer toutes les perturbations à l'échelle de la cellule et de l'ADN. »*

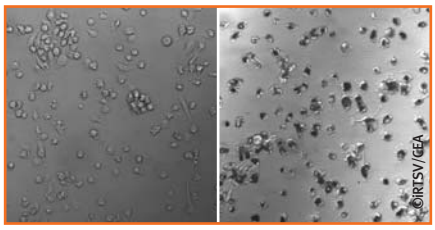

© B.Schiack/CEA

L'observation de la biopuce au microscope permet de visualiser les cellules (marquées en vert) qui se sont fixées sur les dépôts de nanoparticules et de vérifier qu'ils sont bien circonscrits.

Pour multiplier les expériences en un temps record, Béatrice Schaack, biologiste à l'iRTSV, a recours à la technologie des biopuces. Sur une lame de verre, elle dépose de minuscules gouttes de solutions contenant des nanoparticules. Quand la solution est sèche, elle vient fixer sur chaque « goutte » environ 200 cellules. Après incubation, la biologiste observe la pénétration des nanos et leurs effets. Cette technique lui permet d'éprouver, sur une seule puce, 13 types d'oxydes de titane à six concentrations différentes en reproduisant les mesures quatre fois afin de prendre en compte la moyenne des résultats. Elle peut ensuite varier les types cellulaires d'intérêt. L'objectif de l'automatisation est de scanner un maximum de nanos, le plus tôt possible dans le processus de R&D, afin de détecter les plus suspectes et de les remplacer par d'autres. *« On peut même imaginer que ces tests soient utilisés pour aider à la conception de nouvelles particules en orientant les fabricants vers les caractéristiques physicochimiques les plus inertes en termes de toxicité »*, s'enthousiasme Sylvie Chevillard.

DÉCELER LES EFFETS INDÉSIRABLES

Une étude plus approfondie des effets des nanos sur les mécanismes cellulaires et sur l'ADN pourrait permettre de les rapprocher de toxicologies déjà connues. Par exemple, de nombreuses nanoparticules sont métalliques. Si on pouvait mettre en évidence que leur éventuelle toxicité est liée à celle du métal qu'elles contiennent, il suffirait alors de faire référence aux mécanismes liés à l'excès de métaux qui ont déjà été largement étudiés. Isabelle



Mise en présence de nanoparticules de dioxyde de titane pendant 24h, les macrophages s'en chargent et noircissent (à droite) par rapport à une culture témoin (à gauche).

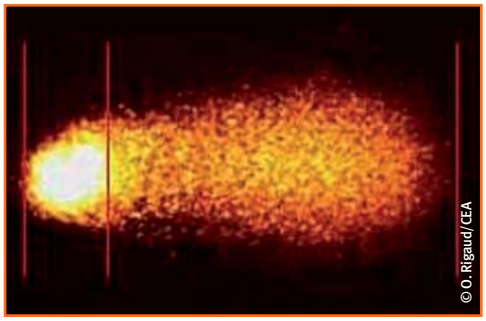
Michaud-Soret, à l'iRTSV, coordonne un consortium transversal de cinq équipes, NanoBioMet. Ce projet a pour vocation de décrypter les effets induits par la présence de différents oxydes de titane nanométriques sur l'homéostasie des métaux dans la cellule, cet équilibre très fin qui fait que la cellule contient la quantité adéquate de métaux nécessaires à son bon fonctionnement, ni plus, ni moins. Si cette équipe se concentre sur les mécanismes qui contrôlent l'homéostasie métallique, l'objectif est d'explorer toutes les perturbations à l'échelle de la cellule et de l'ADN selon différentes approches, dans différents tissus et au contact de différentes nanoparticules. Ainsi, suivant une démarche globale, l'équipe de Thierry Rabilloud, à l'iRTSV, scrute toutes les protéines exprimées par des macrophages exposés aux nanoparticules d'oxyde de cuivre et de titane et les compare à celles qui sont produites dans des cellules non exposées. L'équipe de Marie Carrière, de la Direction des sciences de la matière du CEA, s'intéresse plus précisément aux effets des oxydes de titane sur l'ADN. Quant à Odette Prat, à l'iBEB, elle cherche à reproduire l'impact sur les cellules épithéliales intestinales de nanoparticules issues cette fois de la dégradation de matériaux (crèmes solaires, ciment, peinture). *« La compréhension des mécanismes au sein de la cellule permet de déceler des effets plus fins. C'est essentiel, car les nanoparticules peuvent avoir des répercussions pathologiques difficiles à détecter chez l'animal parce qu'elles se développent à plus long terme »*, commente Marie Carrière.

TROUVER LES NANOPARTICULES DANS NOTRE ORGANISME

Ces différentes techniques s'appuient majoritairement sur des modèles cellulaires humains, plus que sur l'animal, et sur l'analyse des mécanismes, plus que sur la description des effets. Encore faut-il définir les cellules à étudier, ce qui revient à se demander quels sont les organes exposés. Pour apporter des réponses à cette question, la toxicocinétique est la discipline qui étudie le devenir d'un produit dans l'organisme (accumulation, répartition, élimination). Pour suivre une particule, il faut pouvoir la détecter même

Pour tester l'effet des nanoparticules sur les cultures cellulaires, elles doivent être mises en solution. C'est une étape clé, car la plupart des nanoparticules ont tendance à s'agglomérer en milieu aqueux.

NANOGENOTOX, vers une harmonisation de la nanotoxicologie européenne

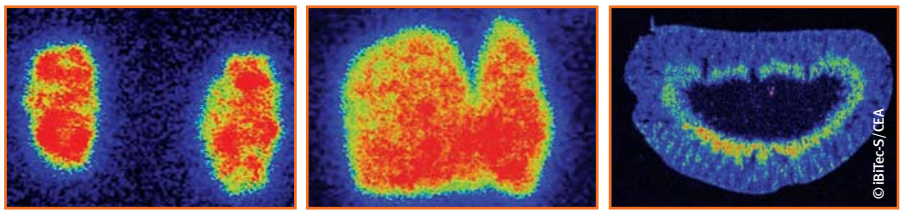


L'harmonisation des protocoles est un des objectifs du programme. Un des deux tests retenus est celui de « la comète » (ci-dessus) qui permet de quantifier le nombre de dommages causés à l'ADN.

Cette action conjointe impliquant 18 organismes de recherche issus de 13 états membres de l'Union européenne vise à mettre au point une première approche commune d'identification de la toxicité sur l'ADN de nanoparticules présentes sur le marché (dioxyde de silice, de titane et nanotubes de carbone). L'exercice consiste à mettre en œuvre les mêmes tests de détection tant *in vitro* (sur cellules) qu'*in vivo* (sur l'animal) sur les mêmes lots de nanoparticules commercialisées. *« La force de ce programme est d'envisager l'harmonisation à l'échelle européenne des méthodes d'évaluation du potentiel toxique pour l'ADN, une étape clé pour le dépistage de la toxicité à long terme des nanoparticules »*, commente Rémy Maximilien, médecin et toxicologue à la Direction des sciences du vivant. Dans ce programme, l'expertise du CEA en matière de marquage radioactif et d'imagerie a été sollicitée pour exécuter les études amont de toxicocinétique sur des nanotubes de carbone (identification des organes cibles).

en faible quantité et dans les organes profonds. Le marquage par une « étiquette radioactive » est une approche efficace. *« La grande difficulté est qu'il ne faut pas modifier les propriétés chimiques de la particule. C'est d'autant plus difficile qu'elle est petite, car l'ajout d'une fonction à sa surface risque de modifier sa forme et sa réactivité »*, explique Frédéric Taran, chimiste à l'iBiTec-S. C'est pourquoi son équipe marque les nanotubes de carbone (NtC), avec du carbone-14. Les biologistes ont ainsi pu mettre en évidence que des NtC fabriqués par des chimistes du CEA se fixaient principalement sur les poumons et le foie lorsqu'ils étaient injectés à des rats. Le programme européen Nanogenotox qui s'intéresse à la toxicité des nanos sur le patrimoine génétique (cf. encadré p. 7) a sollicité le savoir-faire de ces équipes pour suivre la trajectoire de quatre types de NtC déjà commercialisés.

L'ultime enjeu reste de limiter au maximum le recours à l'expérimentation animale. Il est donc nécessaire de disposer de modèles biologiques fiables concernant notamment le passage ou non des barrières biologiques par les nanoparticules. C'est l'ambition du projet français Nano-Trans. Dans ce cadre, l'équipe d'Aloïse Mabondzo à l'iBiTec-S, teste le passage d'oxydes de titane du système sanguin vers le cerveau à l'aide du modèle de barrière hémato-encéphalique que son équipe a développé pour les industriels de la pharmacie. L'équipe de Marie Carrière s'intéresse quant à elle à leur éventuel passage à travers la barrière digestive. *« Des nanoparticules sont d'ores et déjà incluses dans la composition d'aliments, nous devons donc comprendre leurs voies d'entrée et surveiller leur devenir dans l'organisme »*, alerte la biologiste. Malgré leur pertinence, ces recherches n'informeront que sur les effets biologiques et la nocivité potentielle des nanoparticules et ne permettront pas seules d'évaluer les risques sur la santé. Pour évaluer les risques sur la santé, il faut aussi quantifier et qualifier l'exposition des populations et des travailleurs : quelle est la probabilité qu'un individu soit exposé à une particule ? Sous quelle forme entre et s'accumule la particule, et dans quel organe ? Y a-t-il des populations plus vulnérables (enfants, femmes enceintes...) ou plus exposées ? C'est en prenant en compte l'ensemble des études mondiales concernant tous ces paramètres qu'un comité se positionnera sur les risques liés à ces nouveaux produits.



Après injection de nanotubes de carbone radiomarqués dans un rat, les chercheurs ont pu observer un pic de radioactivité (rouge) dans les poumons, le foie (à gauche et au milieu), alors qu'ils semblent moins pénétrer dans le rein (à droite) et qu'aucune radioactivité n'a été détectée dans le cerveau ou le cœur.

[1] Selon un rapport publié par l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail publié le 15 mars 2010.

Anses
Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement, du travail et de la consommation.

3 QUESTIONS À ÉRIC QUÉMÉNEUR, directeur du programme transversal *Toxicologie*

Comment le CEA aborde-t-il la nanotoxicologie ?

Au niveau mondial, la toxicologie des nanoparticules n'a pas progressé aussi vite que les développements industriels. Il y a donc un enjeu d'organisation afin d'obtenir au plus vite une réponse collective quant aux risques sur la santé humaine et l'environnement. En premier lieu, il faut éviter la redondance des expertises.

Ainsi, les pays de l'OCDE se sont répartis les nanoparticules sur lesquelles ils veulent développer une expertise, des projets européens et nationaux voient le jour. Au CEA, le programme transversal Toxicologie coordonne les savoir-faire des laboratoires pour optimiser notre force de frappe. Et pour l'étude de l'impact des nanos sur la santé humaine, nous orientons fortement nos efforts vers la toxicologie prédictive.

Qu'est-ce que la toxicologie prédictive ?

C'est une nouvelle approche en toxicologie qui s'appuie davantage sur les modèles cellulaires humains et numériques pour analyser et prédire les dangers que sur l'approche plus classique qui consiste à décrire les effets des produits en ayant recours assez systématiquement à l'expérimentation animale. Outre son aspect éthique évident, l'avantage de cette approche consiste dans sa capacité à produire des résultats à haut débit, dans des délais rapides et pour un coût acceptable. Car il ne faut pas se leurrer, les industriels n'accepteront de soumettre leurs produits à ces tests que si le coût et les délais coïncident avec leurs exigences en termes de compétitivité.

Pourquoi un programme transversal ?

Le CEA a fait des nanos un secteur clé. Or, le développement de ces technologies doit se faire dans un contexte maîtrisé. Un programme transversal en toxicologie permet de prendre en compte les données très en amont. De plus, l'apport des sciences physiques, chimiques et informatiques à la biologie est fondamental car leur étude nécessite un gros arsenal technique.

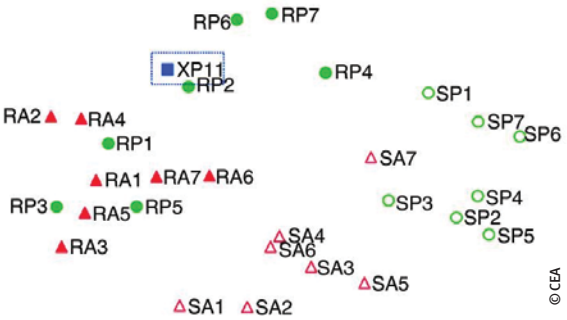
LES TUMEURS RADIOINDUITES ont leur signature

iRCM

Il est enfin possible de déterminer la nature radioinduite ou non d'une tumeur. C'est ce que viennent de montrer les chercheurs de l'iRCM qui ont pu mettre en évidence une signature spécifique des tumeurs induites secondairement à une radiothérapie. Depuis plus de 20 ans, l'incidence enregistrée du cancer de la thyroïde en France augmente en moyenne de 6,2 % chez les hommes et de 8,1 % chez les femmes. Bien qu'antérieure à l'accident de Tchernobyl, cette augmentation est souvent perçue par le public et certains médecins comme une conséquence de cet accident. Cette opinion se traduit parfois par un dépistage systématique des cancers de la thyroïde qui peut expliquer à lui seul l'augmentation d'incidence observée. Sans modification des attitudes médicales, cette incidence ne peut qu'augmenter durant les années à venir.

Dans ce contexte, il est essentiel de disposer de marqueurs permettant de distinguer la nature radioinduite ou non d'une tumeur. Jusqu'à présent aucun marqueur n'avait pu être trouvé, ni par l'examen de l'anatomie des tumeurs, ni par la recherche de mutations spécifiques dans des gènes connus pour leur rôle dans la carcinogenèse thyroïdienne. Pour trouver de tels marqueurs les chercheurs ont analysé le transcriptome des tumeurs, c'est-à-dire tous les gènes actifs présents dans les cellules de la tumeur.

En comparant des tumeurs induites secondairement à une radiothérapie et des •***tumeurs sporadiques***, ils ont trouvé 322 gènes permettant de séparer les deux groupes de tumeurs. Un test en aveugle sur 31 tumeurs de la thyroïde dont l'origine était certaine, mais inconnue des chercheurs, a permis de valider la robustesse de cette signature, avec une sensibilité de 92 %. Au-delà de l'intérêt de cette signature en termes de dépistage, la connaissance de la spécificité des tumeurs radioinduites de la thyroïde est aussi un préalable à une meilleure adaptation de la prise en charge des patients.



Classification de tumeurs sporadiques (symboles vides) ou radioinduites (symboles pleins). Les ronds et triangles correspondent à deux types de tumeurs. Le carré bleu correspond à la classification réussie d'une tumeur radioinduite grâce à la signature établie par les chercheurs.

Tumeur sporadique
Tumeur non héréditaire survenant spontanément.

À lire :
C. Ory, Endocrine Related Cancer, 2011

sylvie.chevillard@cea.fr

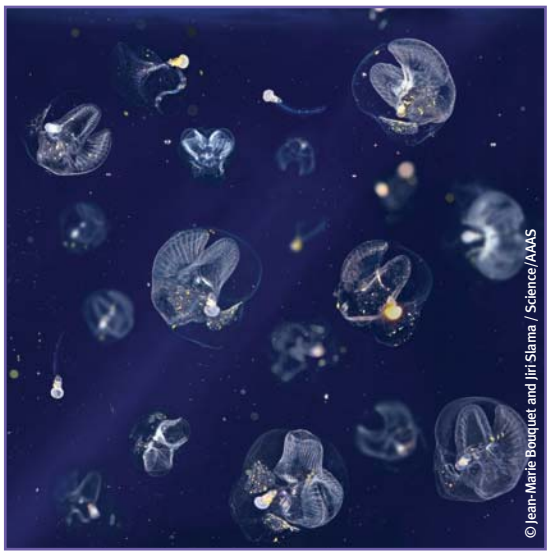
OIKOPLEURA, un zooplancton à évolution accélérée

IG

L'organisme planctonique *Oikopleura dioica* est un modèle biologique très intéressant pour étudier la plasticité du génome : multiplication facile et rapide en captivité, génome ultra-compact, proche parenté avec les vertébrés, absence de certains systèmes de réparation de l'ADN, exposition forte aux rayonnements mutagènes du soleil… Grâce à lui, les membres d'un consortium international, comprenant notamment le Centre international de biologie marine norvégien Sars (Bergen) et le Genoscope (Évry), viennent de publier des résultats qui remettent en cause les liens supposés entre l'ordre des gènes et la morphologie des êtres vivants. En effet, le séquençage de l'ADN d'*Oikopleura dioica* a révélé une organisation des gènes complètement différente des espèces voisines. Enfin, pour la première fois, les chercheurs ont pu observer la modification de la structure de gènes par addition de régions éliminables appelées « introns ».

À lire :
F. Denœud, Science, 2010

pwincker@genoscope.cns.fr

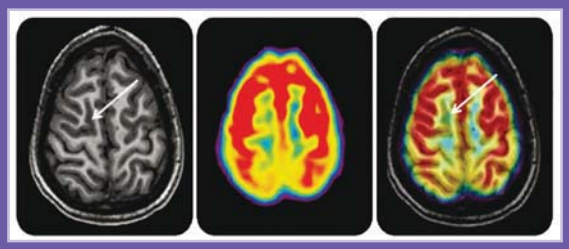


Oikopleura dioica.

Imagerie : le couple TEP-IRM en appui de la chirurgie de l'épilepsie

I²BM

Quinze à vingt crises par jour, c'est le calvaire que subissent les enfants ou jeunes adultes atteints de certaines formes d'épilepsie partielle sévère ! Grâce à une nouvelle méthode de diagnostic, mise en place par les chercheurs du SHFJ (I²BM) et du Service de neurochirurgie du Centre Hospitalier Sainte Anne, une intervention chirurgicale a pu être réalisée chez 23 d'entre eux, avec un taux de guérison de 90 % ! On compte en France 500 000 personnes atteintes d'épilepsie, soit un peu moins de 1 % de la population. Environ 60 % de ces patients souffrent d'une épilepsie partielle, résistante aux traitements médicamenteux dans un tiers des cas. Fréquemment dues à des lésions du cortex cérébral, ces épilepsies peuvent être traitées par une chirurgie dont le succès dépend de la localisation précise de la zone à l'origine des crises. Cependant, pour certains patients, l'•***IRM*** utilisée en pratique courante ne montre pas d'anomalie anatomique du cerveau, limitant les possibilités d'intervention chirurgicale. Mais la donne a changé avec cette nouvelle méthode de diagnostic qui associe à l'IRM un examen par •***TEP*** au Fluoro-déoxyglucose. Elle a permis de repérer chez certains patients une petite zone cérébrale, non détectée par l'IRM, à l'origine des crises et pouvant être enlevée par chirurgie. Les succès des interventions chirurgicales rendues possibles par cette nouvelle méthode de diagnostic offrent beaucoup d'espoir à des patients qui, sans traitement adapté, peuvent être confrontés à d'importants retards dans les apprentissages et à un lourd handicap.



La superposition (à droite) des images IRM (à gauche) et TEP (au centre) permet de mettre en évidence une petite zone au fonctionnement anormal (signalée par la flèche) dont l'ablation chirurgicale a permis la guérison de l'épilepsie.

• ***IRM***
Imagerie par résonance magnétique.
TEP
Tomographie par émission de positons.

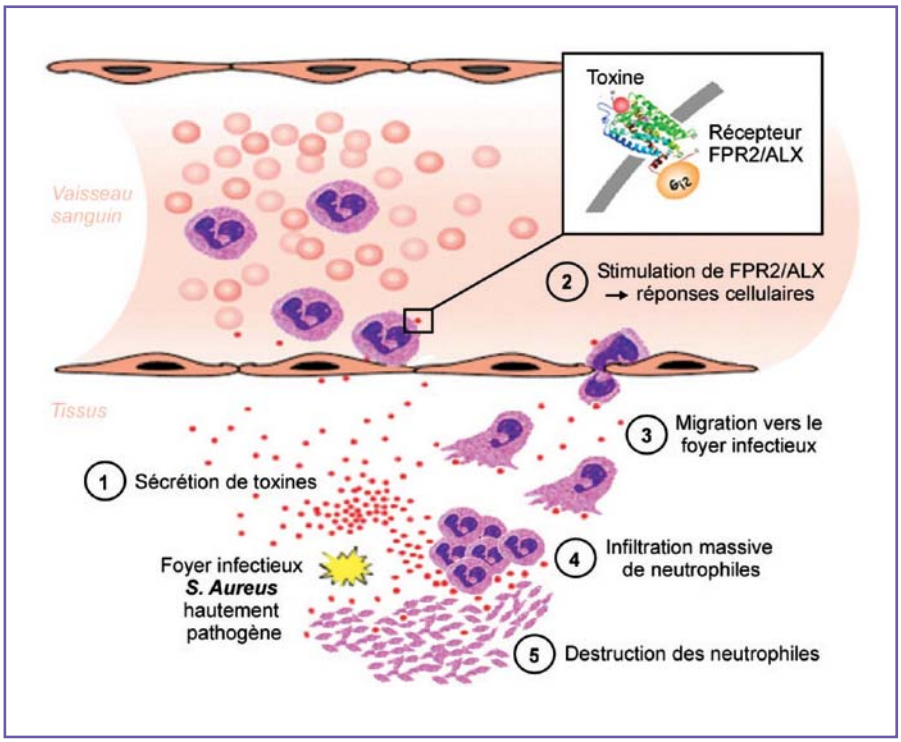
À lire :
F. Chassoux et al, Neurology, 2010

francine.chassoux@cea.fr

Vaincre le staphylocoque doré : VERS UNE NOUVELLE STRATÉGIE

iRTSV

Véritable hantise des services de lutte contre les maladies nosocomiales, le staphylocoque doré est une des causes majeures d'infections graves chez l'Homme. Certaines souches extrêmement virulentes ont émergé dans la population et sont responsables d'épidémies alarmantes au niveau mondial. Leur virulence repose sur une importante sécrétion de toxines qui attirent massivement les neutrophiles (cellules du système immunitaire) dans les tissus et provoquent leur destruction, mécanisme jusqu'alors inconnu. Une étude associant plusieurs équipes de recherche européennes, dont une de l'iRTSV, montre que le récepteur cellulaire FPR2/ALX est utilisé par les sept toxines sécrétées par ces souches pour attirer massivement les neutrophiles et les détruire. Ce récepteur pourrait représenter une cible pharmacologique très intéressante pour de nouvelles stratégies anti-infectieuses.



Mécanisme de virulence des souches de staphylocoque doré hautement pathogènes.

À lire :
Cell Host & Microbes, 2010

marie-josephe.rabiet@cea.fr
françois.boulay@cea.fr

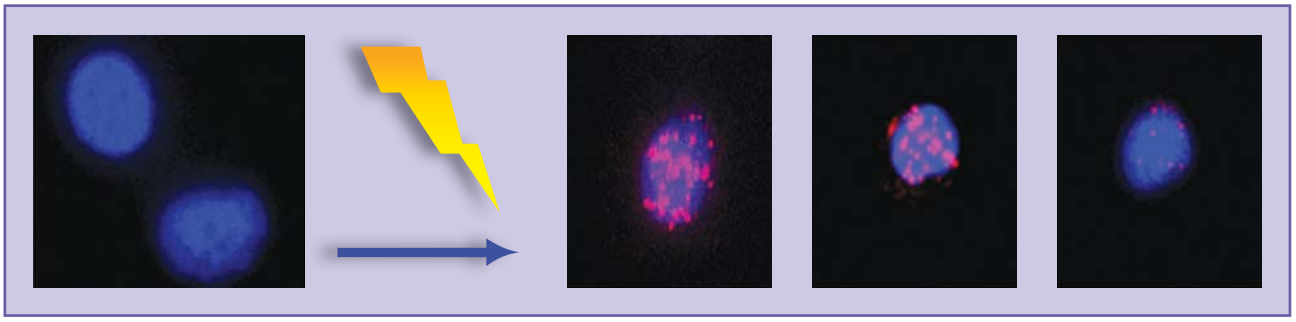
FGF2 : activateur de la réparation des cellules souches épidermiques

iRCM

Pour la première fois, des chercheurs de l'iRCM à Évry viennent de démontrer qu'un facteur de croissance, le FGF2, constitue un activateur de la réparation des cassures de l'ADN. Cette activation est observée dans les cellules souches de l'épiderme humain, qui fabriquent le FGF2 lorsqu'elles sont exposées aux rayons gamma. Elle n'intervient pas dans les cellules filles des cellules souches, appelées cellules progénitrices, qui réparent moins bien les lésions de l'ADN et ne sécrètent pas de FGF2 lorsqu'elles sont irradiées. Cette découverte constitue une double ouverture. Le FGF2 pourrait être proposé comme une nouvelle protection de la peau pendant une radiothérapie. À l'inverse, l'inhibition du FGF2 pourrait sensibiliser les cellules d'une tumeur cutanée à la radiothérapie.

À lire :
G. Harfouche, Stem Cells, 2010

michele.martin@cea.fr



Les cellules souches de l'épiderme réparent rapidement les lésions causées par les rayons gamma, qui sont visibles ici sous la forme de foci de la protéine H2AX-γ dans les noyaux cellulaires.

SÉQUENCER ET ANALYSER des génomes pour mieux protéger les plantes

IG

Ces derniers mois ont été dévoilés les résultats de deux projets internationaux dans lesquels les équipes du Genoscope (IG) ont mis en œuvre diverses techniques de séquençage. Coordonné par le Cirad, le premier concerne le génome du cacaoyer. Les analyses permettent une meilleure compréhension des gènes potentiellement impliqués dans les caractéristiques aromatiques du chocolat et dans les mécanismes de résistance aux maladies du cacaoyer.

Le second projet, piloté par l'Inra, porte sur le champignon responsable de la nécrose du collet du colza, pouvant détruire des parcelles entières. Les chercheurs ont montré que le génome de cet agent pathogène présente une structure originale qui favorise son évolution et son adaptation rapide à sa plante-hôte. À terme, l'étude approfondie de ce génome devrait améliorer la sélection de variétés de colza plus résistantes.

À lire :
- *X. Argout, Nature Genetics, 2011 (cacaoyer)*
- *T. Rouxel, Nature Communications, 2011 (colza)*

pwincker@genoscope.cns.fr

Cabosses de cacaoyer de la variété Trinitario - Vénézuela.

Du flair pour détecter LE CANCER DE LA PROSTATE

iBiTec-S

Objectif : mettre au point un simple test urinaire qui permettrait de déceler précocement les cancers de la prostate les plus agressifs. Christophe Junot, chercheur à iBiTec-S y travaille avec une équipe de l'hôpital Tenon à Paris. Il recompose le « parfum » du cancer en testant des molécules suspectes auprès d'un chien formé pour en reconnaître la signature olfactive. Ce chien, dressé par l'armée de l'air française, dépiste avec une étonnante fiabilité l'odeur de ce cancer. Avec 71 500 nouveaux cas et 8 790 décès en 2010, la détection précoce du cancer de la prostate est une des priorités de la lutte contre cette maladie.

chritophe.junot@cea.fr

À VOIR

Le monde secret de Tara sur Planète Thalassa

La chaîne Planète Thalassa diffusera les 15, 22, 29 avril et le 6 mai quatre épisodes d'une série documentaire consacrée à la mission Tara Océans. Au fil des ces quatre reportages de 52 minutes, le téléspectateur pourra suivre le périple de cette mission scientifique d'étude de la biodiversité océanique, et plus particulièrement du plancton, dont le Genoscope est partenaire.

©Latreille - Fond Tara

AGENDA

« Sciences d'aujourd'hui »

Les rencontres scientifiques du CEA à la médiathèque municipale de Fontenay-aux-Roses (92)

Fontenay-aux-roses Médi@thèque

Jeudi 7 avril à 20h30

Nos médicaments à la trace.
Connaître le cheminement des médicaments dans notre corps pour optimiser les traitements.

Par Henri Bénech, chercheur en pharmacologie, CEA Saclay.

www.mediatheque-fontenay.fr

Transversales Santé

La DSV est partenaire du cycle de conférences « *Les transversales santé* ». Une opération destinée à dynamiser les synergies entre les acteurs privés et publics du domaine de la santé.

Les transversales santé
Recherche | Echange | Transdisciplinarité | Santé

Mardi 3 mai de 18h30 à 21h à la CCI de Paris

Télé-médecine : nouvelles pratiques, nouveaux marchés.

Mardi 14 juin de 18h30 à 21h à Biocitech

Cosméceutique : mythe ou opportunité ?

www.transversalesante.com

NOUVEAUTÉ

Le site web Prositon sur le portail de la DSV

Newsletter, actualités scientifiques, articles de fonds, fiches pédagogiques, annonces de séminaires et congrès… Toutes les informations associées à l'activité de l'équipe de Prositon, pour la protection sanitaire contre les rayonnements ionisants et toxiques nucléaires, sont désormais intégrées au portail web de la Direction des sciences du vivant. Rattachée à la DSV, l'équipe Prositon assure l'interface entre les laboratoires de recherche en radiobiologie et toxicologie, et les professionnels chargés de la radioprotection.

www-dsv.cea.fr/prositon

energie atomique • energies alternatives
Abonnez-vous sur www-dsv.cea.fr/bioactif