

La newsletter de l'AMPS : archives « membre du mois »

Janvier 2017 : Julie Delahousse, EdILB

Je suis actuellement en **5e semestre de pharmacie** – spécialité Innovations Pharmaceutique et Recherche (IPR) dans le service de pharmacologie de l'Institut du Cancer de Gustave Roussy. En parallèle de mon cursus d'interne, je suis également en **2e année de thèse**. Je ne m'ennuie pas !

Après le lycée j'ai longuement hésité sur la suite des études sachant que je voulais travailler dans le domaine de la santé. Médecine ? Pourquoi pas mais je ne voulais pas faire comme ma sœur... ! Ingénieur ? Trop de mathématique et pas assez de biologie. Pharmacie ? Bon candidat !

Dès la première année je savais que je voulais faire de la recherche. **L'École de l'Inserm fut une opportunité**. Ce cursus m'a permis de découvrir le monde de la recherche, les bons comme les mauvais côtés. Il m'a également donné d'incroyables moments et souvenirs tels que les rencontres lors des Journées de Septembre, Journées Post Master, Congrès de l'AMPS (Valou, Soso, Romain, Nico, Simon, Marc, Raph, Audrey et tous les autres), les rencontres lors des stages de M1 et M2, le stage de M2 en Australie.

I. Ma casquette « internat »

Mon internat est vraiment très enrichissant. **Je mêle routine, recherche translationnelle en collaboration avec les services cliniques de l'hôpital et recherche appliquée.**

Je suis interne depuis 3 semestres dans le service de pharmacologie de Gustave Roussy. Mon activité y est très variée, de la validation de dosages plasmatiques, à la modélisation PK-Pop afin de prédire les doses de chimiothérapies à administrer ou en vue d'une adaptation posologique. Ces modélisations sont notamment très utilisées lors de chimiothérapies de conditionnement myéloablatif chez les jeunes enfants. Je fais également de l'assurance qualité, domaine incontournable maintenant dans les laboratoires de biologies. De plus je suis en collaboration avec plusieurs services cliniques tels que l'hématologie et le DITEP (service des essais cliniques de Gustave Roussy) sur des projets de recherche translationnelle avec recueillement d'informations pharmacologiques et cliniques, et rédaction d'articles scientifiques.

Mon temps de présence à l'hôpital est à peu près partagé 50% avec ma casquette d'interne et 50% avec ma casquette de thésarde.

II. Ma casquette « thésarde »

Je suis actuellement en 2e année de thèse d'Université dans un laboratoire à Gustave Roussy. **Je travaille sur la vectorisation d'un anticancéreux, l'ifosfamide, largement utilisé dans**

plusieurs types de cancers et notamment en haute dose en pédiatrie. L'ifosfamide est un cytotoxique, et qui dit cytotoxique dit toxicité sur les cellules tumorales et saines, notamment avec des uro, nephro et neurotoxicités. L'objectif de la vectorisation est donc d'augmenter l'index thérapeutique en ciblant spécifiquement les cellules tumorales. Je travaille sur une forme nanoparticulaire d'analogues pré-activés de l'ifosfamide. Un dernier champ de recherche porte sur l'immunomodulation de l'ifosfamide et sur un schéma posologique profitant de l'effet synergique anti-tumoral de la cytotoxicité directe et indirecte via l'immunomodulation des cellules T.

Suite des aventures

Pour la suite, je souhaiterais faire **un post doc à l'étranger** (pourquoi pas retourner au pays des kangourous !) puis avoir un **poste dans un service de pharmacologie**.

What else ?

Si vous avez des questions ou si vous êtes à la recherche d'infos sur la pharmacologie/pharmacocinétique/nanoparticule/l'Australie, n'hésitez pas à me contacter - notamment les étudiants en pharmacie !!!!!

>> juliadelahousse@gmail.com <<

Décembre 2016 : Pacifique Lévy, Médecine/Sciences P6

[Le doubles cursus médecine/sciences :](#)

Depuis le lycée j'ai été partagé entre la médecine et la biologie. Directement après le baccalauréat j'ai effectué une première année de classe préparatoire aux grandes écoles BCPST. A l'issue de cette année très formatrice j'ai finalement opté pour le cursus médical. Admis en PCEM2 j'ai découvert le double cursus médecine-sciences proposé par l'université Pierre et Marie Curie et j'y ai vu l'opportunité de concilier ces deux projets. J'ai eu la chance de pouvoir intégrer cette formation et j'y ai trouvé le supplément d'esprit critique et scientifique qu'il manque au tronc commun des études de médecine. J'ai réalisé mon stage de M1 à l'institut de la vision dans l'équipe d'Olivier Goureau, sur "Utilisation de constructions reportrices fluorescentes pour la visualisation de la différenciation des photorécepteurs ex vivo" [1], cela m'a permis de me familiariser avec certaines techniques de biologie moléculaire, la conception et l'utilisation de lentivirus, et la culture cellulaire. Je me suis ensuite inscrit au M2 Master de biologie moléculaire et cellulaire, spécialité biologie des cellules souches à Paris 6. J'ai choisi ce domaine car il offre de nombreuses perspectives en médecine et est en pleine expansion. De plus ne sachant pas à l'époque vers quelle spécialité me tourner il avait l'avantage d'être très transversal. Mon stage de M2 portait sur un sujet relativement fondamental : l'exploration des interactions bidirectionnelles entre les cellules souches hématopoïétiques (CSH) et leur niche. Dans l'équipe de Thierry Jaffredo et sous la direction de Charles Durand, il m'a permis de me former à l'utilisation d'outils de

bioinformatique, de techniques de transcriptomiques à haut débit et à la cytométrie en flux et de me perfectionner en culture cellulaire. Nous y avons montré que les CSH pourraient non seulement recevoir et intégrer des signaux émanant de la niche mais aussi influencer directement leur microenvironnement en induisant par exemple l'expression d'un réseau moléculaire dense autour de la molécule Vegfa intégrant l'angiogenèse et les adhésions focales. Une partie de mon travail de M2 a fait l'objet d'une publication dans la revue Cell Stem Cell [2]. Cette année de M2 reste pour moi sans aucun doute l'un des meilleurs souvenirs de mes études de médecine.

Le retour à l'externat n'a pas été de tout repos. Comme pour beaucoup d'entre vous j'imagine, il a fallu, pour satisfaire aux exigences de l'ECN, s'astreindre à une énorme tâche d'apprentissage, pas toujours très épanouissante sur le plan intellectuel après avoir goûté à la recherche.

C'est en D3 au détour de tables rondes organisées par la faculté que j'ai découvert la spécialité de biologie médicale grâce au Pr. Henri Agut. Je me suis tout de suite rendu compte que cette spécialité était faite pour moi.

La biologie médicale :

C'est en effet une spécialité avec une réelle dominante scientifique et qui offre beaucoup de possibilités à qui désirerait avoir une véritable activité de recherche tout en restant en contact étroit avec la médecine. Elle est également très variée, comprenant un grand nombre de disciplines différentes : hématologie, biochimie, microbiologie, immunologie, génétique, thérapie cellulaire et génique ainsi que biologie de la reproduction... Elle représente pour moi un très bon point d'équilibre entre les sciences fondamentales et leurs applications à la médecine, et comporte également une partie technologique intéressante. C'est donc une très bonne option pour les étudiants en doubles cursus qui ont réalisé un master et/ou une thèse de sciences et souhaite donner de la cohérence à leur parcours. Il y a de plus beaucoup de postes hospitalo-universitaires à pourvoir. Il faut par contre être conscient que le contact avec le patient est assez limité même si la collaboration avec les "cliniciens" est étroite.

Ainsi dès mon 1er stage d'internat dans le service biochimie du Dr. Guillaume Lefevre à l'hôpital Tenon avec ma co-interne Laurence Pacot nous avons été associés à différents projets de recherche pour le service. Nous avons eu l'opportunité de présenter quatre posters dont un a remporté le trophée des Journées Internationales de la Biologie (JIB) et de l'Association des Colloques Nationaux Biologistes des Hopitaux (ACNBH) [3]. Nous avons également soumis un article accepté pour publication dans la revue Annales de Biologie Clinique [4].

Pour la suite j'envisage la spécialité thérapie cellulaire et génique ou immunologie ainsi que la réalisation d'une thèse de sciences dans l'un de ces domaines même si mon projet n'est pas figé.

La biologie médicale n'est pas souvent mise en avant par les facultés de médecine et reste assez méconnue des étudiants alors qu'elle est l'une des spécialités les plus reconnues et demandées en Pharmacie. C'est pourtant une discipline à la fois pointue et variée qui offre de nombreuses possibilités à condition de s'éloigner un peu de la clinique. En contrepartie cela laisse beaucoup plus de temps pour s'investir dans ses projets qu'ils soient scientifiques ou autres !

Références:

[1] Communication : Lévy, P. Utilisation de constructions reportrices fluorescentes pour la visualisation de la différenciation des photorécepteurs ex vivo. Inserm UMR S968, INSTITUT DE LA VISION, UPMC – Paris - Journées scientifiques de l'École de l'Inserm Liliane Bettencourt, Fiap Jean Monnet, Paris 14ème - septembre 2011

[2] Charbord, P., Pouget, C., Binder, H., Dumont, F., Stik, G., Lévy, P., ... & Pflumio, F. (2014). A systems biology approach for defining the molecular framework of the hematopoietic stem cell niche. *Cell Stem Cell*, 15(3), 376-391.

[3] Posters présentés à la 60e édition des Journées Internationales de la Biologie et le 45e Colloque National des Biologistes des Hôpitaux, Paris Expo Porte de Versailles, Juin 2016 :

- Lévy, P.¹, Pacot, L.¹, Chenevier-Gobeaux, C.², Millot, F.¹, Bailleul, S.¹, Lefevre, G.¹, Faux positifs Troponine T et dissociations troponine I – Troponine T hypersensibles : à propos de deux cas. - ¹ AP-HP, Biochimie et Hormonologie, Hôpital Tenon (HUPE), 75020 Paris. ² AP-HP, Service de Diagnostic Biologique Automatisé, Hôpital Cochin (HUPC), 75006 Paris
- Pacot, L., Lévy, P., Lefevre, G., Bailleul, S., Effet de l'ajustement du pH sur les paramètres urinaires Calcium, Phosphate et Acide Urique. - AP-HP, Biochimie et Hormonologie, Hôpital Tenon (HUPE), 75020 Paris
- Pacot, L., Lévy, P., Lefevre, G., Bailleul, S., Comparaison de deux modes de validation des différences inter-analyseurs. - AP-HP, Biochimie et Hormonologie, Hôpital Tenon (HUPE), 75020 Paris
- Lévy, P., Pacot, L., Ouahabi, S., Gauban, M., Bailleul, S., Lefevre, G., Validation analytique d'une méthode de dosage de la Procalcitonine sur analyseur Lumipulse G600II (Fujirebio) - AP-HP, Biochimie et Hormonologie, Hôpital Tenon (HUPE), 75020 Paris

[4] A paraître : Lévy, P., Pacot, L., Bastard, JP., Vatier, C., Découverte d'un diabète chez une personne âgée : quels diagnostics ? Discovery of diabetes in the elderly: what diagnosis?, *Annales de Biologie Clinique*

Novembre 2016 : Adrien Mouren, EdILB

Mon parcours est marqué par de nombreux faits du hasard et concours de circonstances, mais aussi par beaucoup d'intérêt et de travail bien sûr ! J'ai intégré la PACES pour suivre des études de médecine et je n'avais à aucun moment envisagé de suivre un double cursus ou de faire de la recherche *a priori*. Je ne savais pas que ce genre de cursus existait à vrai dire, comme la majorité d'entre nous je pense. J'ai cependant toujours été intéressé par les matières scientifiques, notamment les mathématiques. J'appréciais la réflexion inhérente à ces disciplines et la satisfaction éprouvée à la résolution des problèmes. En P1, la biologie moléculaire et cellulaire m'intéressait et j'avais l'impression d'être bien le seul ! Ce qui me fascinait c'était les effets que peuvent avoir de si petites structures (protéines, gènes) à l'échelle macroscopique et leur utilisation dans le cadre de potentielles thérapies. C'est pour

ces raisons que j'ai décidé de faire de la recherche, pour la démarche intellectuelle qu'elle permet et pour chercher des solutions à des pathologies. Du moins me dire que j'essaie de trouver des solutions alors que l'on peut se sentir facilement démuni face à ces nombreuses maladies sans traitement efficace. Quand j'ai appris l'existence de l'école de l'Inserm c'est naturellement que j'ai voulu m'engager dans ce cursus. Et je ne le regrette absolument pas.

La Recherche

Lors de mes stages de recherche chez B. Mollereau (ENS Lyon) et M. Gabut (CRCL) et mes cours de M1, je me suis rendu compte que l'étude des cellules souches m'intéressait particulièrement. C'est pour cela que j'ai intégré le Master de biologie moléculaire et cellulaire, spécialité biologie des cellules souches à Paris 6/ENS Ulm. J'ai effectué mon stage de M2 dans une petite équipe G5, celle de Pablo Navarro Gil à l'institut Pasteur. Là aussi, j'ai pu accéder à ce stage un peu par hasard alors que peu de stages concernant les cellules souches étaient encore disponibles à Paris. Et grâce à l'école de l'Inserm, car je n'aurais pas pu faire ce stage s'il n'avait pas été financé ! Lors de mon M2, j'ai travaillé sur les problématiques de transmission d'information et de mémoire cellulaire au sein des cellules souches embryonnaires (CSE). À ce jour, nous ne savons pas comment une CSE mère transmet sa capacité de pluripotence à ses cellules filles. Les mécanismes habituels d'épigénétique tels que la méthylation de l'ADN ou le code des histones n'expliquant pas cette transmission d'information. Les travaux de l'équipe ont permis de mettre en évidence l'implication d'un facteur de transcription central de la pluripotence, Esrrb, connu pour interagir avec Nanog entre autres. Nous avons montré que Esrrb reste lié à l'ADN des CSE en mitose, notamment à des gènes ayant un rôle dans l'activation de l'indifférenciation cellulaire. Cette liaison mitotique permettrait la réactivation précoce en G1 de gènes de la pluripotence. Ce mécanisme épigénétique encore peu connu s'appelle le « mitotic bookmarking » (marquage mitotique). Mes travaux de M2 m'ont d'ailleurs conduit à être coauteur d'un article publié en novembre 2016 dans Nature Cell Biology (*Festuccia et al., 2016*) que je vous invite à lire pour plus d'information. Il existe aussi un « news and views » écrit par Hsiung et Blobel si vous voulez un résumé plus complet et une mise en perspective de l'article.

Le retour à l'externat

Mon retour à l'externat s'est effectué de façon assez fluide même si cela a impliqué de nombreux changements. Nouvelle promo, nouveau rythme, nouvelle manière de travailler en passant d'un mode de production accrue (travaux de recherche, mémoire(s), oraux, TP) à un mode d'apprentissage accru (items de l'ECN). En un an j'ai aussi eu le temps d'oublier un nombre important de petits détails de cours, mais qui reviennent assez aisément. Je ne considère pas cette année de « césure » comme un handicap en tout cas, bien au contraire. Elle m'a permis de prendre du recul sur mes études de médecine et d'avoir une idée plus précise de ce qui m'intéresse vraiment, réfléchir à mon approche du métier de médecin. J'espère toujours pouvoir intégrer une partie recherche à ma pratique clinique comme lorsque j'étais en PACES, comme il y a cinq ans. Même si cette envie ne pourra se concrétiser que par de l'intérêt et du travail bien sûr mais aussi, sûrement, par une part de hasard et de concours de circonstances.

Septembre 2016 : Louis Jacob, ENS Lyon

De la médecine...

Actuellement externe de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, je viens de terminer mon cursus d'élève-normalien (ENS Lyon). En 2012, au cours de ma deuxième année de médecine, j'ai réussi le concours d'entrée à l'École Normale Supérieure de Lyon et ai débuté un double cursus médecine-science précoce. L'année suivante, j'ai validé une licence en médecine et une licence en biologie fondamentale. En septembre 2013, en concertation avec mes tuteurs de l'ENS, j'ai interrompu pour deux ans ma formation médicale, afin de valider le master Biosciences de l'école ainsi qu'un diplôme approfondi en biostatistiques et en épidémiologie (CESAM). Cela m'a permis de rejoindre à deux reprises le laboratoire du **professeur Emmanuel Mignot, spécialiste de la narcolepsie** à l'**Université de Stanford**. Cette maladie est un trouble du sommeil associé à une perte sélective des **neurones à hypocrépine**, neurones impliqués dans le système de régulation veille-sommeil.

[...A la Recherche](#)

Le travail que le professeur Mignot m'a confié a porté sur la **composition protéique de deux vaccins antigrippaux, Pandemrix et Arepanrix** (GlaxoSmithKline, souche virale : NYMC X-179A) [1]. Pandemrix, majoritairement utilisé en Europe, a été associé à une importante augmentation de l'incidence de la narcolepsie, augmentation qui n'a pas été observée avec Arepanrix, essentiellement commercialisé en Amérique du Nord. Des analyses par spectrométrie de masse et par électrophorèse bidimensionnelle quantitative (2D-DIGE) ont permis de montrer que la **proportion et le profil de modification post-traductionnelle des protéines virales diffèrent entre Pandemrix et Arepanrix**. Nous pensons également avoir **identifié sur l'hémagglutinine une mutation spécifique d'Arepanrix**, HA N146D. Ainsi, bien que Pandemrix et Arepanrix aient initialement partagé la même souche virale (NYMC X-179A), la **composition nucléotidique et protéique de Pandemrix est unique**. Ce résultat expliquerait que seul ce vaccin ait causé une augmentation aussi importante dans l'incidence de la narcolepsie. Par ailleurs, une analyse bioinformatique a ultérieurement montré que la mutation HA N146D diminue l'affinité de l'hémagglutinine pour le HLA-DQB1*06:02, protéine codée par un allèle retrouvé chez près de 98% des patients atteints de narcolepsie. Notre hypothèse est donc que l'**activation auto-immune** contre les **neurones à hypocrépine** après la **vaccination avec Arepanrix n'a pas été suffisante pour induire une destruction des neurones à hypocrépine**. Au cours de l'été 2015, l'étude de nouveaux échantillons de Pandemrix et Arepanrix a confirmé que cette mutation est spécifique d'Arepanrix. Ces derniers travaux sont en cours de publication.

En septembre 2014, j'ai eu le plaisir de rencontrer le **professeur Karel Kostev**, responsable du département d'épidémiologie de l'IMS Health, et le **professeur Matthias Kalder**, gynécologue à l'Université de Marbourg. Ces derniers, à la recherche d'un collaborateur maîtrisant l'outil statistique, m'ont proposé de participer à leurs projets scientifiques et de réaliser une **thèse de science sous la direction du professeur Kalder**. Nous avons alors tenté de répondre à un certain nombre de questions ayant trait à l'**épidémiologie du cancer du sein en Allemagne** [2–6]. Dans l'une de nos dernières études, nous avons montré que la prescription de **metformine** est associée à une **réduction significative du risque de métastases** chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et d'un diabète de type 2 [6]. Ces résultats confortent des travaux antérieurs qui avaient montré que la metformine a potentiellement un effet protecteur vis-à-vis du développement de tumeurs. L'hypothèse communément admise est que les biguanides inhibent la respiration mitochondriale, ce qui

conduit à une augmentation de la concentration en AMP et à une activation indirecte de la voie AMPK, cette dernière inhibant elle-même la croissance et la prolifération cellulaires.

Ayant commencé officieusement la thèse de sciences en début de master 2 à l'Université de Marbourg, j'ai pu la poursuivre en quatrième année de médecine et la soutenir en juillet dernier. L' **Académie Nationale de Médecine**, intéressée par le travail résultant de cette thèse, m'a décerné le **prix de la Société des eaux minérales d'Évian-les-Bains**.

J'entre aujourd'hui en cinquième année. En parallèle de l'externat, j'essaie de continuer à collaborer avec mon ancien laboratoire et à m'investir dans la recherche clinique à l'hôpital.

Pour les plus curieux, la liste complète des articles auxquels j'ai participé est disponible sur PubMed.

Références

1. Jacob L, Leib R, Ollila HM, Bonvalet M, Adams CM, Mignot E: **Comparison of Pandemrix and Arepanrix, two pH1N1 AS03-adjuvanted vaccines differentially associated with narcolepsy development.** *Brain. Behav. Immun.* 2014, doi:10.1016/j.bbi.2014.11.004. [doi: 10.1016/j.bbi.2014.11.004] [PMID: 25452148]
2. Jacob L, Hadji P, Albert U-S, Kalder M, Kostev K: **Impact of disease management programs on women with breast cancer in Germany.** *Breast Cancer Res. Treat.* 2015, **153**:391–395. [doi: 10.1007/s10549-015-3530-0] [PMID: 26264467]
3. Jacob L, Bleicher L, Kostev K, Kalder M: **Prevalence of depression, anxiety and their risk factors in German women with breast cancer in general and gynecological practices.** *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2015, doi:10.1007/s00432-015-2048-5. [doi: 10.1007/s00432-015-2048-5] [PMID: 26377737]
4. Jacob L, Kostev K: **Cancer is associated with intraoperative and postprocedural complications and disorders.** *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2015, doi:10.1007/s00432-015-2091-2. [doi: 10.1007/s00432-015-2091-2] [PMID: 26650199]
5. Jacob L, Kostev K, Kalder M: **Treatment of depression in cancer and non-cancer patients in German neuropsychiatric practices.** *Psychooncology.* 2016, doi:10.1002/pon.4066. [doi: 10.1002/pon.4066] [PMID: 26790839]
6. Jacob L, Kostev K, Rathmann W, Kalder M: **Impact of metformin on metastases in patients with breast cancer and type 2 diabetes.** *J. Diabetes Complications* 2016, **30**:1056–1059. [doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.04.003]

Octobre 2016 : Ariel Frajerman, Médecine/Sciences P6

Mon parcours:

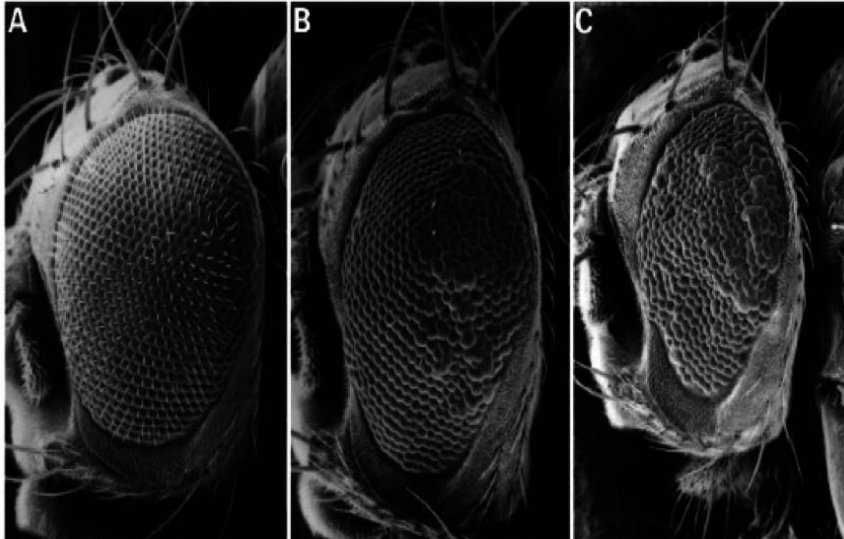
Pendant les vacances d'été après la P1, j'avais commencé à regarder sur internet les doubles cursus médecine sciences (Ecole de l'Inserm, ENS). En début de P2, le professeur LUBETZKI est venue nous présenter la création du nouveau double cursus de Paris 6. J'ai été séduit par le

programme et j'ai commencé ce programme. J'ai fait mon master 1 avec le Dr Stéphanie DUBAL (biologiste) au centre Emotion du CNRS sur « la validation d'une banque de stimuli visuels plaisants ou neutres » : 1 ère expérience de recherche où j'ai découvert la programmation en java et j'ai créé mon 1 er test que les gens passaient sur internet. J'ai enchainé avec le master 2 BIP Neurosciences Cognitives et Comportementales de l'UPMC avec un stage dans une unité mixte de Recherche avec le Dr NUSS (psychiatre) sur les phospholipides membranaires érythrocytaires dans la schizophrénie. Ce stage mariait neurobiologie avec une part de manips à la paillasse et une part de tests cognitifs et d'échelles cliniques. Puis j'ai repris l'externat et maintenant l'internat de psychiatrie à Paris (je suis en 3 ème semestre). L'internat de psychiatrie à Paris permet de faire de la recherche en parallèle : on peut prendre facilement 1 voire les 2 demi-journées de formation par semaine prévues par la loi. Cela m'a permis de rester impliqué avec mon équipe de M2 et notre article Membrane Lipidomics in Schizophrenia Patients: a Correlational Study with Clinical and Cognitive Manifestations a été accepté le 14 juin 2016 dans Translational Psychiatry. Au niveau associatif, j'ai été trésorier de l'AMPS en D2 et ai participé à la création du congrès de l'AMPS sous la présidence de Romain FREUND. Puis à nouveau trésorier pendant 2 ans entre septembre 2014 et juillet 2016. C'est grâce à l'AMPS que les étudiants double cursus de Paris 6 sont invités aux journées de septembre de l'école de l'Inserm. L'AMPS, via les congrès, diners et autres évènements, m'a permis de faire des rencontres très enrichissantes au niveau médical, scientifiques et humains. Mes projets : je participe à un projet de recherche sur constipation et antipsychotiques à l'hôpital Albert Chenevier où j'ai été en stage pendant 1 an et je suis en train d'écrire une méta- analyse (mais c'est très long et très compliqué). Pour cette année, je serai également président de l'AMPS. Je compte également faire ma thèse de sciences, mais j'attendrai d'avoir validé mon 5 ème semestre pour pouvoir faire des remplacements.

Juillet 2016 : Boris Chaumette, EdILB

Mon parcours:

L'aventure commence en 2003, en deuxième année de médecine lorsque le doyen de la fac de Rouen vient nous annoncer qu'une nouvelle formation existe pour s'orienter vers la recherche. Il s'agit de l'Ecole de l'Inserm qui offre la possibilité d'effectuer une session de 15 jours de découverte de la recherche suivie d'un concours. Désireux de longue date de m'orienter vers la recherche médicale, je décide de saisir l'aubaine. Sélectionné comme lauréat, je dois ensuite négocier avec ma fac pour effectuer en parallèle de ma 3e année de médecine 6 mois de stage dans le laboratoire Inserm rouennais intitulé "Génétique du cancer et des maladies neuropsychiatriques". Pour moi c'est la découverte d'un modèle animal : la drosophile. Le projet consiste à étudier des mouches surexprimant la protéine Tau à l'origine de la neurodégénérescence (dégénérescence des yeux chez la mouche similaire à celle du cerveau chez l'homme souffrant de maladie d'Alzheimer) ; ces mouches sont croisées avec des mouches portant des anomalies d'autres gènes pour trouver des interacteurs génétiques. Découverte de la paillasse et de plusieurs techniques de biologie moléculaire. L'apprentissage n'est pas toujours simple pour un étudiant en médecine absolument ignorant des "manips". Mais les résultats sont intéressants et débouchent sur une première publication (Cytoskeleton proteins are modulators of mutant tau-induced neurodegeneration in Drosophila. Olivier Blard et al. Human Molecular Genetics, 2007).



Les yeux des drosophiles surexprimant la protéine Tau dégénèrent ce qui constitue un bon modèle pour expliquer la neurodégénérescence observée dans la maladie d'Alzheimer.

Conseillé par les membres de mon laboratoire et les responsables de l'Ecole de l'Inserm (EDI), je m'oriente vers le master 2 "Biologie Intégrative et physiologie" à Paris 6 et réalise mon stage dans le laboratoire Inserm U742. Mon orientation reste axée "Neurosciences" mais cette fois c'est dans le silicium que je fourbis mes armes. Bibliographie intense, élaboration de modèles théoriques, aux côtés de mathématiciens et de bio-informaticiens. Le projet consiste à développer un modèle expliquant le fonctionnement des ganglions de la base dans la gestion du comportement moteur des patients parkinsoniens.

Estimant qu'un retour tardif à la clinique peut être difficile, je décide de reprendre l'externat à Rouen dès la validation du master 2 et de m'écarter temporairement de la recherche. La préparation de l'internat n'est pas une période particulièrement propice à l'exploration d'hypothèses scientifiques nouvelles. Il est relativement difficile de retourner à l'apprentissage/bachotage après avoir passé une année et demie à réfléchir et à s'apercevoir que nos connaissances médicales sont souvent critiquables et nécessitent une remise en question permanente (je félicite ceux qui y retournent après 3 ans de thèse de biologie !). Mais je n'ai pas renoncé à la recherche et je reste au cours de l'internat, toujours décidé à poursuivre cette voie et à décrocher ma thèse de sciences en parallèle de ma thèse de médecine. L'internat me permet d'explorer la psychiatrie et la pédopsychiatrie dans des services universitaires rouennais et parisiens (interCHU à Ste Anne) mais aussi de découvrir la neurologie pendant 6 mois. Je participe au recrutement de patients atteints de la maladie de Fahr (calcification des noyaux gris centraux associée à des troubles cognitifs et/ou psychiatriques). Ces échanges me permettent de forger ma conception très biologique des maladies mentales. Je me destine de plus en plus à la recherche des bases génétiques des comportements humains, à la frontière entre neurologie et psychiatrie.

Au cours d'une formation de l'Inserm, j'assiste à une présentation concernant l'émergence de la schizophrénie. Spontanément, je contacte la seule équipe française reconnue dans ce domaine : l'équipe du Pr Krebs à Ste Anne qui est couplée au laboratoire Inserm U894. Nous discutons des sujets possibles et des modalités. Conscient que faire sérieusement de la recherche en parallèle d'une activité clinique serait extrêmement difficile, je décide de me consacrer à temps plein à ma thèse de sciences. Je prends 2 années de disponibilité à la fin de mon 6e semestre et je fais des demandes de financement auprès de mon Université (année recherche) et de l'Inserm (contrats d'accueil réservés aux étudiants de l'EDI). Le choix de ce timing s'explique par la possibilité d'effectuer des remplacements médicaux après la validation d'au moins 5 semestres et donc de compléter les financements (insuffisants !) attribués aux médecins qui veulent faire de la recherche. Ces deux années de recherche me permettent d'acquérir de l'autonomie, de développer mes compétences bio-informatiques (analyses des big data génétiques et épigénétiques à l'aide d'algorithmes dans R ou dans Linux) et en biologie moléculaire (adaptation d'un protocole de pyroséquençage pour étudier la méthylation de l'ADN), de découvrir les affres de la publication scientifique, les joies de voir son article accepté, le plaisir de voyager à travers le monde pour présenter ses travaux dans des congrès spécialisés, le bonheur de rencontrer des chercheurs passionnés et passionnants et de pouvoir échanger régulièrement avec eux, dans son propre laboratoire comme au travers de collaborations variées. Parmi les publications de ma thèse, l'article sur les modifications de la méthylation de l'ADN au cours de l'émergence de la schizophrénie résume bien ma thématique : l'étude des mécanismes biologiques de type interaction Gene x Environnement dans l'apparition d'une psychose chez des individus repérés cliniquement comme à risque (Methylomic changes during conversion to psychosis Kebir, Chaumette et al. Molecular Psychiatry, 2016).

Juin 2016 : Maxime Gauberti, EdILB

Mon parcours:

J'ai **commencé la recherche** à la fin de ma deuxième année de médecine après avoir passé le concours de l'école de l'INSERM, au sein d'une **équipe INSERM avenir** dirigée par le Pr. Denis VIVIEN, à Caen. Cette petite équipe de neuroscientifiques s'intéressait au **rôle que jouait une protéine endogène** que l'on utilise sous sa forme recombinante chez l'homme lors des **thrombolyse intraveineuses : l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA)**. Une des avancées majeures, à laquelle cette équipe avait participé, était la **mise en évidence d'une expression cérébrale du tPA** (étonnant pour une protéine que l'on pensait être impliqué uniquement dans la fibrinolyse) et de son rôle dans la **neurotransmission glutamatergique**.

Pendant mon Master 1, j'ai participé au **développement d'un modèle expérimental d'AVC ischémique** chez le primate non humain, notamment en ce qui concerne sa caractérisation par IRM, avec pour objectif de disposer d'un modèle expérimental pour tester de nouvelles thérapeutiques.

J'ai **poursuivi en Master 2** dans le **même laboratoire**, entre temps devenu une unité INSERM indépendante, en m'intéressant au **rôle du tPA exogène que l'on injecte lors d'un AVC ischémique sur la survie des neurones et oligodendrocytes**, toujours en utilisant l'imagerie in vitro / in vivo comme outils d'étude. Les résultats ont été relativement surprenants, puisque le **tPA jouait un rôle délétère sur les neurones** (par un effet pro-excitotoxique dépendant des récepteurs NMDA), mais un **rôle protecteur sur les oligodendrocytes** (par un effet cytokine-

like EGFR-dépendant). *Nous venons d'ailleurs de débiter une étude clinique de phase II au CHU de Caen visant à évaluer l'efficacité d'un co-traitement associant du tPA à de la kétamine (un antagoniste des récepteurs NMDA) à la phase aigüe d'un AVC ischémique, avec l'hypothèse qu'on ne conserverait que les effets bénéfiques du tPA.*

J'ai ensuite **directement poursuivi par une thèse de science** (une quasi-tradition caennaise), sans sujet bien défini, mais avec l'opportunité de toucher un petit peu à différents projets. J'ai ainsi principalement travaillé sur le **développement de nouvelles stratégies de thrombolyse pour les AVC ischémiques** et à la mise au point d'une **nouvelle méthode d'imagerie de l'inflammation endothéliale par IRM**. Les résultats les plus inattendus que nous avons obtenus sont la mise en évidence d'un **effet thrombolytique de la N-Acétylcystéine** (un médicament mucolytique), la découverte d'un **nouveau type de mécanisme responsable de mort cellulaire** dans l'AVC ischémique (la « pénombre inflammatoire ») et le **développement de microparticules de fer de taille micrométrique comme agent de contraste pour l'IRM**. Au total, j'ai pu travailler pendant ma thèse à l'interface entre l'imagerie, l'hématologie et les neurosciences.

Médecine et recherche...

J'ai ensuite **repris Médecine**, en **4ème année**, avec l'accord de mon directeur de laboratoire pour venir quand je le souhaitais au laboratoire pour continuer mes projets ou en débiter de nouveaux. C'est dans ce cadre de « **post-doctorat à temps partiel** » que j'ai pu travailler sur le **système lymphatique cérébral** (le système « glymphatique »), **l'imagerie de la sclérose en plaque** et des pathologies intestinales inflammatoires ou encore sur le **développement d'une méthode de détection des microparticules cellulaires**. J'ai failli me laisser prendre au piège de la recherche pendant l'externat : le sous-investissement dans la préparation de l'internat. Finalement, j'ai réussi à couper un peu avec le laboratoire en fin de D4 et m'en sortir suffisamment bien pour débiter un internat de radiologie à Caen !

A la question : **est-il possible de continuer à faire de la recherche pendant l'externat?** J'aurais tendance à répondre : oui ! Par contre, cela aide beaucoup de **collaborer** pour se donner un peu de courage et/ou faire avancer le projet quand on n'est pas au labo.

En D3/D4, j'ai par exemple **travaillé sur l'imagerie de l'inflammation du rein**. Tout a commencé aux **journées de Septembre de l'école de l'INSERM** : lors d'un déjeuner, **Julie Bellière**, une **interne en Néphrologie de Toulouse** un peu plus avancée que moi dans le cursus, s'est rappelée de moi (j'avais demandé une souche de souris transgénique à son laboratoire). On a discuté un peu et j'ai appris qu'elle travaillait sur le **rôle des monocytes/macrophages dans la rhabdomyolyse**. Comme j'étais en train de développer une méthode d'imagerie moléculaire capable de détecter les molécules d'adhésion responsables de l'adhésion et de la diapédèse monocyttaire (notamment VCAM-1), on s'est mis d'accord pour **étudier l'activation endothéliale rénale après une rhabdomyolyse**. Quelques mois plus tard, on avait chacun pris 2 semaines de disponibilité pour faire les manips et Julie est venue à Caen. Elle a apporté ses connaissances du modèle expérimental et des dosages biochimiques spécifiques à la néphrologie et moi la méthode d'imagerie. Une super expérience !

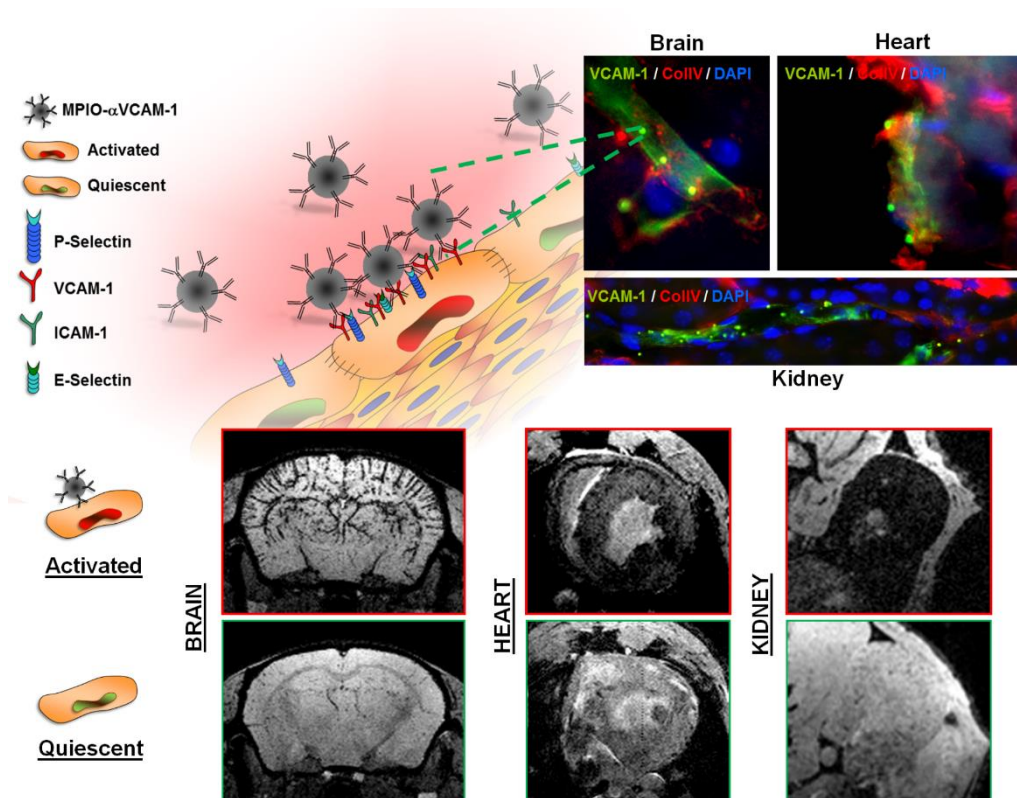


Figure 1: Imagerie moléculaire de l'activation endothéliale par IRM.

Article disponible gratuitement en [cliquant ici](#)

Les collaborations au sein du laboratoire m'ont aussi beaucoup aidé à **garder un lien avec la recherche pendant la période D4/début d'internat**. J'ai pu travailler avec deux chercheurs (**Aurélien Briens**, un étudiant de l'école de l'INSERM, et **Sara Martinez de Lizarrondo**, une postdoc) sur un projet à la marge de chacune de nos spécialités respectives : la **détection des microparticules cellulaires par microscopie confocale**. Quand je ne pouvais pas être au laboratoire, les autres faisaient avancer le projet. Ainsi, on a pu mettre au point une **méthode d'immobilisation des microparticules cellulaires sur un support compatible avec la microscopie confocale**. On a démontré qu'avec cette méthode on pouvait détecter les protéines et leur activité enzymatique à la surface des microparticules. Une application concrète a été la démonstration de la présence de tPA exogène plusieurs heures après son administration à la surface des microparticules cellulaires endogènes chez les patients lors d'un AVC ischémique. C'était inattendu, car la demi-vie du tPA est inférieure à 5 minutes dans le plasma chez l'homme. C'est possiblement ce tPA, qui reste protéolytiquement actif, qui favorise les transformations hémorragiques post-thrombolyse.

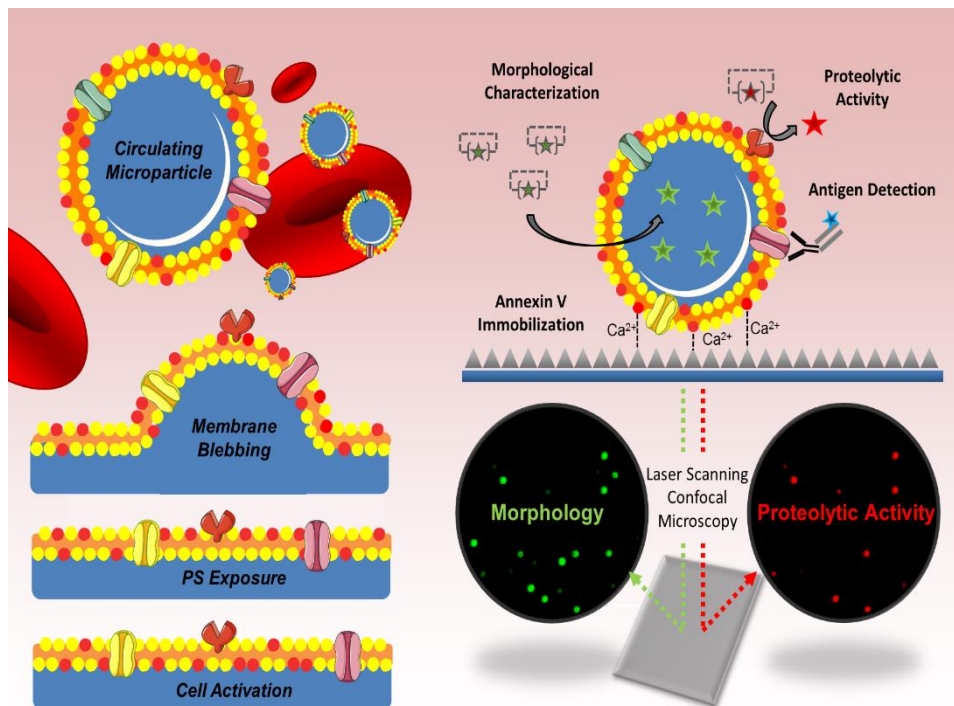


Figure 2: Méthode d'immobilisation et de détection des microparticules cellulaires.

Article disponible gratuitement en [cliquant ici](#)

Avril 2016 : Xavier Moisset, EdILB

Mon parcours:

Dès la fin de ma deuxième année de médecine, j'ai débuté mon stage de M1 dans le laboratoire du Professeur Dallel, situé à Clermont-Ferrand, intitulé « Neurobiologie de la douleur trigéminal » et j'ai bénéficié de l'encadrement du Pr Voisin. J'ai travaillé sur un modèle d'allodynie (douleur provoquée par une stimulation non nociceptive) de la sphère orofaciale induit par la levée de l'inhibition glycinergique (Miraucourt *et al.*, 2009).

Rapidement, j'ai choisi de m'orienter vers la recherche clinique. J'ai alors eu la chance de pouvoir faire mon M2 sous la direction du Dr Bouhassira à Boulogne-Billancourt, dans l'équipe « Physiologie et pharmacologie clinique de la douleur ». Pour rester dans la thématique des douleurs orofaciales, je devais travailler sur l'exploration en IRM fonctionnelle de patients présentant une névralgie du trijumeau. Malheureusement, le recrutement ayant été moins rapide que prévu, j'avais dû effectuer un deuxième projet portant sur l'exploration de la douleur viscérale en IRM fonctionnelle chez des volontaires sains. La méthodologie de cette étude (distension rectale à l'aide d'un ballonnet pour provoquer une douleur viscérale) avait d'ailleurs été remarquée lors de ma présentation à l'école de l'Inserm... Ce protocole avait permis de montrer les relations anatomiques entre les zones mises en jeu lors de douleurs viscérales chez des volontaires sains (Moisset *et al.*, 2010). Le premier projet, également mené à bien un peu plus tard, avait permis de montrer l'hyperexcitabilité pathologique du système trigéminal chez les patients présentant une névralgie du trijumeau (Moisset *et al.*, 2011).

A la fin de mon année de M2, j'ai eu l'opportunité, grâce à l'école de l'Inserm, de participer durant l'été 2006 au cours « Molecular Biology of Human Disease » de l'école de médecine de Harvard. Nous étions 2 étudiants de l'EdI, bénéficiant des mêmes cours que les 10 étudiants débutant le programme MD-PhD à Harvard. J'ai ainsi passé près de 2 mois à Boston, dans le laboratoire du Pr Burstein, pour travailler sur un modèle de migraine provoqué par l'application d'une soupe inflammatoire au niveau méningé. Cette expérience a été formidable !

J'ai ensuite repris mes études de médecine à Clermont-Ferrand. Après l'ECN, j'ai choisi de faire un internat de neurologie en restant à Clermont-Ferrand. J'ai réalisé mes 3 premières années de DES de neurologie, puis j'ai interrompu mon internat pendant 3 ans pour réaliser une thèse en co-direction entre Clermont-Ferrand (U-1107, NeuroDol, dans l'équipe du Pr Dallel) et Boulogne (U-987, Dr Bouhassira). J'ai soutenu ma thèse, intitulée « Etude des mécanismes de l'action antalgique de la stimulation magnétique transcranienne. Focus sur la douleur de la Sclérose en Plaques. », en janvier dernier (résumé ci-joint).

Grâce à l'accord du responsable du DES de neurologie pour l'inter-région et du doyen de la faculté de médecine de Clermont-Ferrand, j'ai eu la possibilité de faire valider un semestre « recherche » pour mon travail de thèse. Ainsi, je suis actuellement en dernier semestre et je serai chef de clinique à partir du mois prochain. Mon projet est de poursuivre une activité de recherche translationnelle au sein de l'unité Inserm 1107 – NeuroDol pour avancer sur la physiopathologie et les traitements de la douleur neuropathique et de la migraine.

Résumé de thèse:

La douleur neuropathique est fréquente, invalidante et souvent difficile à traiter avec les médicaments dont nous disposons actuellement. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces douleurs et le développement de nouvelles thérapeutiques sont nécessaires. La stimulation magnétique transcranienne (TMS) est une technique permettant d'évaluer l'excitabilité corticale et de moduler la douleur et pourrait ainsi constituer une piste intéressante. La sclérose en plaques (SEP) engendre fréquemment des douleurs neuropathiques et constitue la pathologie sur laquelle s'est focalisé ce travail. L'objectif de ce dernier était tout d'abord de définir précisément les caractéristiques des douleurs dans la SEP, ensuite de tester chez des sujets sains de nouvelles fréquences de TMS répétitives (rTMS) pour tenter d'améliorer et de mieux comprendre les effets antalgiques de cette technique et enfin, de réaliser une étude thérapeutique de l'effet de la rTMS chez des patients présentant des douleurs neuropathiques centrales en rapport avec une SEP.

Durant la première partie de ce travail, nous avons conduit une enquête postale adressée à 1300 patients SEP qui a permis de montrer que 51% des patients présentaient des douleurs aux caractéristiques neuropathiques, 46% des migraines et que ces deux symptômes n'étaient pas indépendants mais semblaient médiés par des mécanismes distincts (Moisset *et al.*, 2013).

La seconde partie de ce travail a débuté par une revue de la littérature concernant les mécanismes d'action de la rTMS utilisée à visée antalgique (X. Moisset *et al.*, 2015). Nous avons ensuite réalisé une étude impliquant 14 sujets sains, qui a permis de montrer qu'une nouvelle fréquence de rTMS, la stimulation theta burst prolongée continue (pctBS),

permettait d'obtenir une antalgie au froid plus importante que la rTMS classique à 10Hz après stimulation du cortex moteur primaire (M1) gauche. Chez ces sujets sains, l'effet antalgique n'était pas lié à une modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire ou à une majoration de la modulation de la douleur induite par une stimulation conditionnante (Xavier Moisset *et al.*, 2015).

La dernière partie du travail est en cours. Elle correspond à un essai contrôlé, randomisé, en double aveugle, impliquant 3 groupes parallèles (rTMS à 10Hz, pcTBS et rTMS placebo ciblant le M1 gauche). Soixante-six patients SEP présentant des douleurs neuropathiques réfractaires seront inclus (22 par groupe). Ils bénéficieront d'une séance de rTMS par jour durant cinq jours consécutifs et seront suivis durant un mois. Le critère principal de jugement porte sur la variation de la douleur entre la semaine précédant les rTMS et le huitième jour après la première rTMS. Des objectifs secondaires physiopathologiques (imagerie et excitabilité corticale) impliquent l'inclusion de 40 patients SEP ne présentant pas de douleur (STIMASEP, NCT02059096).

Références :

Miraucourt LS, Moisset X, Dallel R, Voisin DL. Glycine inhibitory dysfunction induces a selectively dynamic, morphine-resistant, and neurokinin 1 receptor- independent mechanical allodynia. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2009; 29: 2519–2527.

Moisset X, de Andrade DC, Bouhassira D. From pulses to pain relief: an update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 2015

Moisset X, Bouhassira D, Denis D, Dominique G, Benoit C, Sabaté J-M. Anatomical connections between brain areas activated during rectal distension in healthy volunteers: a visceral pain network. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 2010; 14: 142–148.

Moisset X, Goudeau S, Poindessous-Jazat F, Baudic S, Clavelou P, Bouhassira D. Prolonged Continuous Theta-burst Stimulation is More Analgesic Than 'Classical' High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimulat.* 2015; 8: 135–141.

Moisset X, Ouchchane L, Guy N, Bayle DJ, Dallel R, Clavelou P. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *Pain* 2013; 154: 2691–2699.

Moisset X, Villain N, Ducreux D, Serrie A, Cunin G, Valade D, et al. Functional brain imaging of trigeminal neuralgia. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 2011; 15: 124–131.

Mars 2016 : Cyrille Norotte, EdILB

Mon parcours de recherche:

Mon parcours MD-PhD s'est fait entre Paris et les Etats-unis, par l'Ecole de l'Inserm Liliane Bettencourt (1ère promotion en 2003), avec une thèse de sciences avant l'externat.

En 2003, alors en deuxième année à la Faculté de Médecine de Cochin, ma découverte de la recherche s'est faite un peu par hasard lorsque le Pr. Jean-Claude Chottard est venu en amphî nous présenter l'Ecole de l'Inserm et nous proposer de participer à l'école de printemps. A

celle-ci, j'ai fait la rencontre de François Amblard dont l'approche des sciences biologiques par le prisme de la Physique m'a passionnée (il sera mon co-directeur de thèse 5 ans plus tard) et m'a donné envie de continuer dans ce double cursus. Après avoir intégré l'Ecole de l'Inserm, pendant la 3ème année de médecine, j'ai d'abord fait un stage dans le laboratoire d'Alain Fischer à l'hôpital Necker, dans l'unité de Marina Cavazzana-Calvo, pour participer à un travail de caractérisation de cellules souches multipotentes hématopoïétiques. Après cette première expérience, j'ai intégré le Master 2 de Biologie du Développement de Paris VI dirigé par Muriel Umbhauer et intégré le laboratoire de Bruno Péault à l'Université de Pittsburgh aux Etats-Unis. Le thème de recherche était de définir le potentiel des péricytes (cellules péri-endothéliales au niveau des capillaires sanguins) en tant que cellules pluripotentes. Ce travail, mené par Michaela Crisan, qui m'a encadré pendant le stage, a donné lieu à une jolie étude publiée en 2008 qui suggérait une origine péri-vasculaire aux MSCs (Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A Perivascular Origin for Mesenchymal Stem Cells in Multiple Human Organs. Cell Stem Cell. 2008;3(3):301–313. doi:10.1016/j.stem.2008.07.003.) Pendant mon séjour aux Etats-Unis, j'ai aussi eu la chance de faire de la rencontre du Pr. Gabor Forgacs, astrophysicien de formation, converti aux Sciences biologiques et notamment à l'ingénierie tissulaire par impression 3D. Il m'a proposé de rejoindre son laboratoire à l'Université du Missouri pour y faire ma thèse. Dans son laboratoire pluri-disciplinaire, j'ai pu faire le lien entre mon intérêt pour la Physique et mon expérience récente dans le domaine de la biologie du développement, en particulier vasculaire, pour développer un projet d'impression 3D de vaisseaux sanguins en utilisant comme moyen les similarité existant entre les tissus biologiques et les liquides immiscibles (Norotte C, Marga F, Neagu a., Kosztin I, Forgacs G. Experimental evaluation of apparent tissue surface tension based on the exact solution of the Laplace equation. Europhysics Lett. 2008;81(4):46003). Ce travail, conjugué à celui de mes collègues et en particulier Françoise Marga et Karoly Jakab, a permis au laboratoire de déposer un brevet sur cette nouvelle méthode, et de créer une start-up, [Organovo, spécialisée dans l'ingénierie tissulaire par impression 3D](#)

La figure ci-dessous (extraite de Norotte C, Marga FS, Niklason LE, Forgacs G. Scaffold-free vascular tissue engineering using bioprinting. Biomaterials. 2009;30(30):5910–7) donne un bon aperçu de la méthode utilisée pour imprimer en 3D des vaisseaux sanguins :

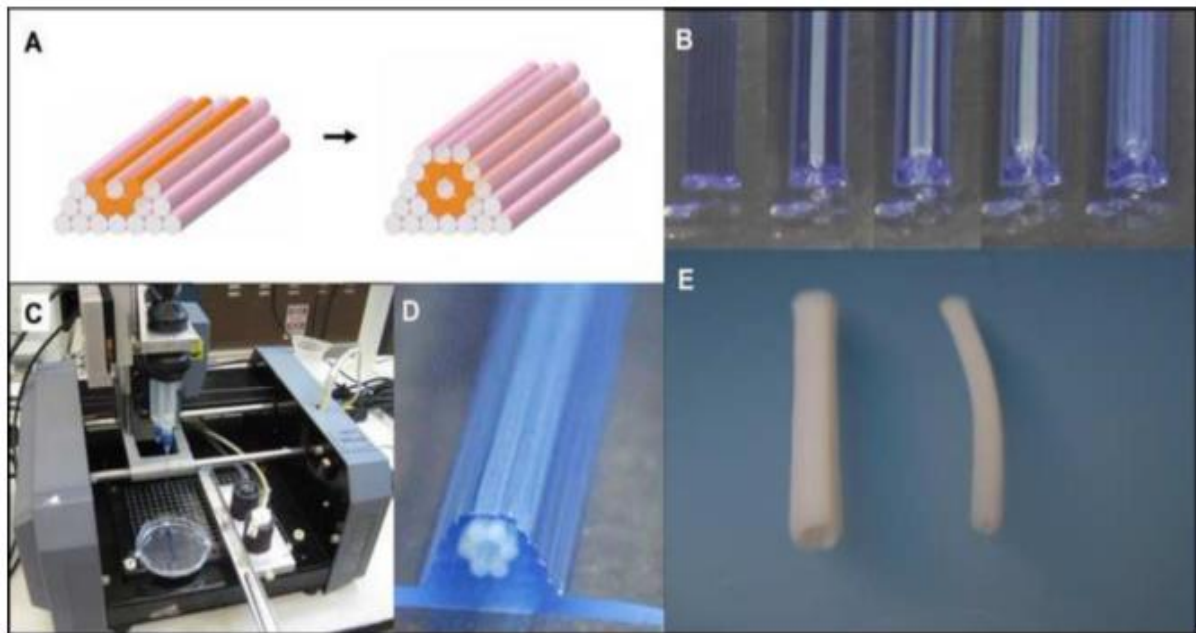


Fig. 5. Bioprinting tubular structures with cellular cylinders. A. Design template analogous to the one in Fig. 3. B. Layer-by-layer deposition of agarose cylinders (stained here in blue for better visualization) and multicellular pig SMC cylinders. C. The bioprinter (see Materials and Methods) outfitted with two vertically moving print heads. D. The printed construct. E. Engineered pig SMC tubes of distinct diameters resulted after 3 days of post-printed fusion (left: 2.5 mm OD; right: 1.5 mm OD).

La médecine:

Après avoir défendu ma thèse, je suis revenu en France en 2009 et ai réintégré ma faculté de médecine (devenue Paris V entre temps) pour faire l'externat. Ce retour a été à la fois facile car la clinique me manquait, et à la fois difficile car je n'avais plus rien eu à apprendre par cœur depuis quatre ans. Retrouver l'externat après une « pause » de 4 ans demande un peu d'adaptation, mais après une fois lancé, on ne se sent pas différent ou moins préparé que ses camarades pour l'ECN. Avec le recul, je crois avoir apprécié de faire l'externat et peut être mieux profité de mes stages avec ces quelques années de plus.

Le choix d'une spécialité après l'ECN en 2012 a été difficile car beaucoup de spécialités par lesquelles j'étais passé en stage m'avaient beaucoup intéressé. J'ai finalement choisi la Psychiatrie (j'étais passé en stage au CPOA à l'hôpital Ste Anne) en région Ile de France. Je suis en 7ème semestre actuellement.

La médecine, et la recherche

La Psychiatrie était un choix de cœur mais n'avait pas grand-chose à voir avec les domaines de recherche que j'avais explorés jusqu'à présent, et qui auraient plutôt dû me conduire à la chirurgie cardiaque par exemple. Avec le recul, je crois que la formation à la recherche donne une manière de penser, une méthodologie, et peut-être une ouverture d'esprit qui permettent de ne pas avoir peur et d'explorer d'autres domaines avec un angle différent, ce qui est finalement souvent une richesse. Au cours de la deuxième année d'internat, j'ai pu

intégrer, sur mes demi-journées de formation, le laboratoire de Pierre-marie Lledo à l'Institut Pasteur, où je continue de travailler ce jour sur deux projets, l'un fondamental (étude du codage des odeurs au niveau du bulbe olfactif dans un modèle de souris en rapport avec les processus d'apprentissage et de mémoire), l'autre plus translationnel en lien avec le centre expert bipolaire à Chenevier (Pr Chantal Henry) où j'effectue actuellement mon 7ème semestre et qui étudie le lien entre l'olfaction et l'hyperréactivité émotionnelle chez les patients bipolaires. L'internat a été l'occasion également de faire un travail de recherche clinique dans le domaine de la psychiatrie de l'urgence, en particulier sur l'intérêt des lits de crise à l'hôpital général (Norotte C, Omnès C, Crozier C, Verlyck C, Romanos, Crisis unit at the general hospital : determinants of further hospitalization, Encephale 2016, sous presse), sujet que je défendrai prochainement pour ma thèse de médecine.

A l'avenir, je souhaiterais pouvoir continuer de me former à la clinique qui reste une source de motivation et de satisfaction importante, notamment à la psychiatrie de l'urgence et aux thérapies systémiques. D'un point de vue de la recherche, j'espère continuer de m'intéresser et de participer à aux sujets et projets se présenteront au fil du temps, que ce soit du point de vue clinique ou fondamental.

Etudier aux Etats-Unis?

J'ai eu la chance de choisir pour mon stage à l'époque un labo affilié au master 2 de Biologie du Développement à Paris VI, mais qui était en train de déménager de Villejuif à Pittsburgh, ce qui explique que j'aie pu partir aux Etats-Unis.

Pour s'inscrire en thèse de science aux Etats-Unis, le chemin est assez transparent : passer le TOEFL et le GRE (compter un mois de préparation pour chacun) puis suivre le processus d'inscription online à la Graduate School (équivalent de l'école doctorale française) de l'université choisie. Cela nécessite de faire des traductions officielles de ses bulletins de notes français, d'avoir des lettres de recommandations, etc... C'est un peu fastidieux et il faut s'y prendre suffisamment à l'avance, mais ça marche. Pour tout ce processus, il y a deux méthodes :

1) vous ciblez le labo ou vous voulez aller, vous rencontrez son directeur qui peut éventuellement faciliter vos démarches d'admission auprès de la Graduate School de l'université. Une fois accepté, vous travaillez ensuite directement dans le labo choisi. C'est la méthode que j'ai suivie puisque j'étais sur place pendant mon stage de master 2 et que j'ai pu me déplacer dans plusieurs universités pour rencontrer les directeurs des labos qui m'intéressaient.

2) vous ratissez très large et faites le processus d'inscription à au moins une 10aine d'universités en même temps et attendez que l'une d'entre elles vous accepte. Les Graduate School des universités américaines sont remplies d'étudiants internationaux (beaucoup de chinois, d'indiens et autres) qui sont passés par cette deuxième méthode. L'avantage de ces étudiants par rapport aux étudiants français est le système de notations de leur pays d'origine souvent plus adapté au système américain (système de lettres A, B...et le premier de la classe quelle que soit sa note réelle se voit attribuer un A+) ce qui fait qu'une fois traduites, les notes inscrites dans leur application online sont excellentes, contrairement aux nôtres (Ex : être premier de la classe à 14/20 en France : cette note sera traduite par un C). Il faut penser à bien expliquer cette différence dans votre lettre de motivation car les Graduate School américaines ne connaissent pas les subtilités de nos systèmes de notation. Dans cette 2ème voie, une fois accepté, une particularité américaine de la 1ère année de thèse est que vous ferez des mini-

stages (rotations en anglais) dans plusieurs labos de l'université avant de choisir celui où vous voulez faire votre thèse. De manière générale, le système de la Graduate School en sciences fondamentales est différent du nôtre : il faut théoriquement 5 ans (voire plus) pour avoir sa thèse car les deux années de masters y sont incluses (2 premières années) mais ne donnent pas nécessairement lieu à un diplôme officiel (sauf parfois si on souhaite arrêter le cursus après deux ans, certaines universités vous donneront un diplôme de master). Donc ayant déjà obtenu le master 2 en France, j'ai dû négocier avec la Graduate school pour avoir l'autorisation de passer ma thèse au bout de 3,5 ans au lieu de 5 ce qui n'a pas finalement posé problème. Cela veut aussi dire que si vous êtes surs dès le départ de vouloir enchaîner sur une thèse après le master, vous pouvez théoriquement directement vous inscrire sur une Graduate School aux Etats-Unis sans faire l'année de master 2 en France, et peut être même sans faire le master 1 mais j'en suis pas complètement sûr (ça doit dépendre du niveau de diplôme étranger requis par la Graduate School de l'université à laquelle vous vous inscrivez).

Une fois sur place, les conditions sont excellentes. Le plus agréable est sans doute l'état d'esprit américain très positif: en gros tout est possible et on vous fait confiance pour y arriver. Au plan académique, vous pouvez vous suivre tous les cours spécialisés proposés par l'université qui vous intéressent. Au plan de la recherche, vous avez accès aux bases de données et aux ressources communes de l'université. Exemple : vous avez besoin d'une PCR, ou de faire de l'histologie ou de la microscopie électronique, vous apportez votre échantillon brut au « core facility » et vous repassez quelques jours après chercher les résultats (c'est franchement exceptionnel, on gagne un temps fou !). Vous avez aussi accès à parmi les meilleurs congrès internationaux, vous pouvez rencontrer et établir des collaborations avec certains des labos d'excellence de votre domaine de recherche. Enfin financièrement, les études au niveau Graduate School pour les sciences fondamentales sont gratuites, et vous recevez un salaire soit de Research Assistant (votre labo vous finance) soit de Teaching Assistant (le département de Biologie vous finance et en contrepartie vous assurez les cours de TP pour les étudiants en licence).

[Quelques conseils pour le cursus](#)

Il faut avoir de l'insouciance, de la curiosité et de l'énergie à revendre car c'est un parcours qui est long et on finit par s'en apercevoir en fin d'études. Devenir interne et « travailler » a été un accomplissement et un soulagement après ce cursus. Sur le fait de faire sa thèse avant l'internat, il existe un risque que votre sujet de thèse de sciences soit éloigné de la spécialité que vous choisirez ensuite. C'est un peu ce qui s'est passé pour moi, mais finalement j'ai trouvé que c'était plutôt un avantage et une richesse car cela permet de voir les nouveaux sujets de recherche qui se présentent à vous sous un angle différent. On peut aussi prendre deux ans de disponibilité au cours de l'internat pour faire un post-doc par exemple. Enfin, financièrement, via l'école de l'Inserm, c'est avantageux car cela permet de recevoir un salaire donc d'être indépendant très tôt : j'ai pu continuer de recevoir un salaire pendant mon externat pour faire le pont entre la thèse de sciences et l'internat. Au final, c'est un cursus qui est très riche et qui apporte beaucoup d'expériences positives. Je ne peux que recommander de partir à l'étranger faire un master ou une thèse si l'opportunité se présente, c'est une expérience unique, très riche au plan académique, culturel et humain.

[Par ici](#) pour lire l'article principal de thèse de Cyrille Norotte "Scaffold-Free Vascular Tissue Engineering Using Bioprinting".

Janvier 2016 : Thomas Bienvenu, EdILB

Mon parcours de recherche:

Mon parcours MD-PhD s'est fait entre Bordeaux et l'Angleterre, par l'Ecole de l'Inserm Liliane Bettencourt (promotion 2005), avec une thèse de neurosciences avant l'externat.

Durant l'été 2004, après la première année de médecine, j'ai effectué un stage volontaire au sein du Groupe de Recherche pour l'Etude du Foie, afin de découvrir le monde de la recherche biomédicale. Dans cette équipe, deux superviseurs de grande qualité, [Jean Rosenbaum \(médecin-chercheur\)](#) et [Karim Si-Tayeb](#) m'ont donné pour de bon le [virus](#) du labo!

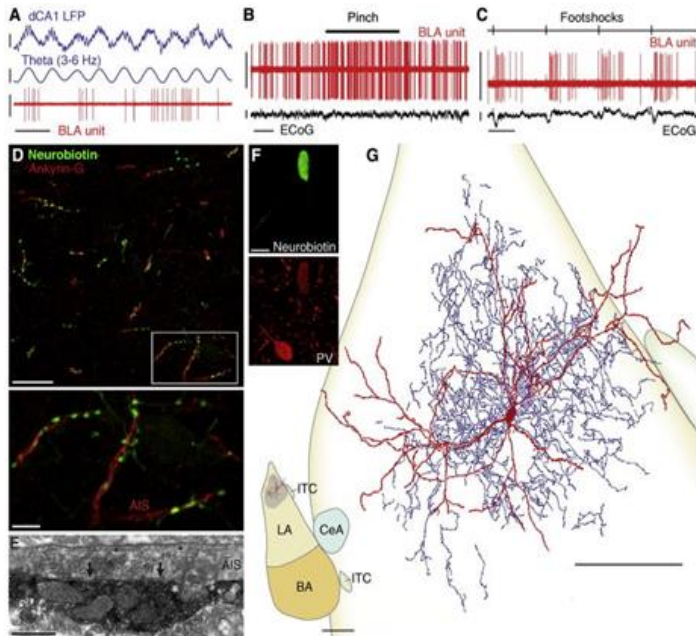
En **Master de neurosciences (Bordeaux)**, j'ai étudié la **transmission électrochimique entre neurones**. En particulier, m'ont été proposés des projets portant sur les **synapses excitatrices glutamatergiques**, les plus nombreuses dans le système nerveux central. L'intensité de la communication entre neurones est modulable par leur activité, un phénomène appelé plasticité synaptique. Une théorie forte postule que cette plasticité est responsable de la formation de nos mémoires.

En M1, [dans le laboratoire de Christophe Mulle](#), nous avons **caractérisé les sous-unités de récepteurs du glutamate impliqués dans la plasticité** (récepteur « kainate ») avec des techniques moléculaires et d'électrophysiologie. Désireux de découvrir de nouveaux horizons géographiques et scientifiques, le **stage de M2 s'est effecué à University College London**, dans le [laboratoire de Païkan Marcaggi](#). Là-bas, j'ai appliqué l'électrophysiologie (patch-clamp) et la modélisation mathématique pour déterminer si les stocks présynaptiques de glutamate donnaient lieu à une forme de plasticité. Ces travaux suggèrent que les transporteurs du glutamate de type GLT1 sont présents au niveau des neurones présynaptiques et que leur nombre détermine l'intensité du signal synaptique à l'échelle de la seconde.

Pour mon **doctorat de neurosciences**, j'ai eu la chance de trouver un sujet répondant exactement à mes intérêts scientifiques : **les structures et mécanismes neuronaux impliqués dans la formation des mémoires émotionnelles** ; dans [l'équipe de Marco Capogna](#), en collaboration avec les laboratoires de Peter Somogyi et Peter Magill à l'Université d'Oxford et de Francesco Ferraguti à Innsbruck.

La base de ce travail est le **modèle classique de peur conditionnée de type pavlovien**. Après l'appariement répété d'un stimulus neutre (ex: un son) et d'un stimulus aversif (ex: choc électrique), les sujets présentent des réponses aversives à la présentation du stimulus initialement neutre. Ce modèle est utile car **simple et conservé entre espèces animales**. L'activité coordonnée de neurones dans le lobe temporal médian du cerveau sous-tendrait la formation de ces mémoires conditionnées. Deux structures sont impliquées : l'hippocampe et l'amygdale. **L'acquisition de la mémoire dépendrait d'une plasticité synaptique induite dans l'amygdale par l'appariement des stimuli**. Par la suite, la **synchronisation** des activités de l'amygdale et de l'hippocampe permettrait la consolidation de la mémoire. En particulier, cette synchronisation se fait sous forme d'une activité oscillatoire, dans la bande de fréquence dite « thêta » (4-12 Hz). La synchronisation hippocampo-amygdalienne dépend de **neurones glutamatergiques** les connectant, tandis que la **régulation de l'activité locale dépend d'interneurones GABAergiques**. Les interneurones ont la capacité de coordination car ils créent un réseau de connections synaptiques très dense avec les neurones glutamatergiques autour d'eux. Au début de ce travail, les types d'interneurones dans l'amygdale et leurs activités étaient peu connus. En combinant des enregistrements électrophysiologiques in vivo

chez le rat avec le marquage individuel des neurones enregistrés, nous avons mis en évidence 5 types d'interneurones de l'amygdale répondant différemment aux stimuli nociceptifs, et aux activités différemment reliées aux oscillations thêta de l'hippocampe. (Bienvenu et al Neuron 2012 ; Manko et al J Physiol 2012 ; Bienvenu et al J Neuroscience 2015). Ci-dessous, l'exemple d'un type interneurone, la cellule axo-axonique est illustré.



En haut, les potentiels d'action du neurone (BLA unit, en rouge) sont plus fréquents au cours de la phase descendante des oscillations thêta de l'hippocampe (dCA1, en bleu). Les stimuli nociceptifs (pincement de la patte « pinch » ou choc électrique « footshocks ») déclenchent une augmentation d'activité de ce neurone. En bas, la caractérisation anatomique de ces neurones : ils forment spécifiquement des connexions synaptiques avec la partie initiale de l'axone de cellules glutamatergiques (D : en vert, les terminaisons synaptiques de la cellule enregistrée, en rouge, les segments initiaux des axones postsynaptiques -AIS-. E : image de microscopie électronique confirmant l'existence de ces synapses.) En G, le dessin de cette cellule axo-axonique : ses dendrites sont illustrés en rouge ; une partie de son dense arbre axonal est représenté en bleu.

Au cours de mon doctorat, j'ai fait la connaissance de **Cyril Herry**, alors en post-doctorant en Suisse et figure montante de notre domaine de recherche. Le courant (synaptique -pardon) étant passé entre nous, c'est naturellement que j'ai **rejoint son laboratoire à mon retour à Bordeaux en 2011**. Malgré un programme chargé, j'ai pu participer aux discussions et à quelques travaux expérimentaux durant les **4ème et 5ème années de médecine**. Ces travaux ont donné lieu à **deux publications** (Courtin J et al. Neuroscience 2013 ; Nature 2014).

[La médecine:](#)

J'ai effectué l'ensemble du cursus au sein de l'Université de Bordeaux, depuis l'année scolaire 2003-2004. Le **retour en 4ème année après la thèse** fut difficile, mais pas impossible (le plus dur étant la quatrième année, de l'avis de la majorité d'entre nous). Il faut repartir à zéro... Mais le retard est progressivement comblé. J'ai donc passé l'ECN en 2104 et suis en 3ème semestre d'internat en **anesthésie-réanimation**. Le choix de cette spécialité a été comme souvent une histoire de rencontres. J'aime particulièrement la riche combinaison des aspects scientifique et humain, sans négliger les gestes techniques assez nombreux. C'est une formation prenante mais passionnante!

A l'avenir, je souhaiterais étudier les déterminants et développer des mesures préventives des traumatismes psychologiques liés aux hospitalisations en réanimation, qui touchent environ 10% des patients. J'ai à cœur de maintenir des liens étroits avec l'Angleterre par des collaborations cliniques et scientifiques.

L'Examen Classant National:

Comme le concours d'entrée dans les études de santé, il s'agit d'une sélection bête et méchante mettant en compétition des étudiants motivés. Même si cela est compliqué à accepter, d'autant plus que l'on a goûté à la liberté de la recherche, il faut se plier aux règles du jeu. La **curiosité en stage et la remise en question permanente en travaillant en groupe** (en se mesurant à plus fort que soi) sont d'une grande aide pour passer le cap.

Comment étudier au Royaume-Uni?

L'équipe de l'Ecole de l'Inserm m'a donné les contacts permettant de faire le stage de M2 en Angleterre. Plus largement, nos réseaux (AMPS, labo de M1 etc) sont des ressources-clé pour partir à l'étranger dans de bonnes conditions. Les contrats doctoraux sont proposés au Royaume-Uni sous forme d'offres d'emploi auxquelles tout étudiant titulaire d'une licence ou Master peut répondre. La sélection se fait sur CV et lettre de motivation puis lors d'un entretien oral. Bon nombre d'étudiants de l'AMPS ont pu profiter des ces opportunités, notamment à Oxford, qui a accueilli plusieurs d'entre nous.

Quelques conseils pour le cursus

Un seul moteur, la passion ! Notre parcours est long et difficile, et ne peut s'effectuer sans une motivation à toute épreuve. Le doute est présent tout au long du cursus mais la passion permet de le surmonter. Effectuer un travail doctoral avant l'externat est une décision difficile. Deux aspects sont à prendre en compte: 1) la thèse éventuelle doit porter sur un sujet qui nous tient particulièrement à cœur et 2) le choix entre les deux voies dépend de l'importance relative que l'on souhaite donner à la clinique et à la recherche fondamentale dans notre carrière future. Une histoire de rencontres : s'entourer de mentors et collaborateurs bienveillants, sources d'inspiration est déterminant...

Si vous souhaitez lire l'**article** de Thomas Bienvenu s'intitulant "*Cell-Type-Specific Recruitment of Amygdala Interneurons to Hippocampal Theta Rhythm and Noxious Stimuli In Vivo*" publié dans la **revue Neuron** (CellPress) en 2012, **envoyez un mail à juliette.hugueny@gmail.com**

Décembre 2015 : Baptiste Balanca, EdILB

Mon parcours: Je m'appelle Baptiste Balança et fait partie de la promotion 2004 de l'école de l'Inserm. Contrairement à d'autres, je ne me suis pas beaucoup déplacé pour effectuer mon

parcours médical et scientifique puisque je suis resté à Lyon ! Je me suis tourné vers les neurosciences dès mon stage de M1, que j'ai effectué sur les saccades oculaires sous la direction de Denis Pelisson (CRNL, équipe IMPACT). Puis j'ai effectué mon stage de M2 sur les interactions entre le système attentionnel et l'information nociceptive sous la direction de Luis Garcia-Larrea (CRNL équipe NEUROPAIN).

J'ai ensuite repris mon externat puis effectué 3 ans d'un internat d'anesthésie réanimation, toujours à Lyon. J'ai fait le choix d'effectuer des stages assez généralistes avant de m'orienter vers la neuro-réanimation. Grâce à une année recherche et au contrat d'accueil Inserm, j'ai pu interrompre mon internat 3 ans pour effectuer ma thèse de science sous la direction de Thomas Lieutaud et Stéphane Marinesco (CRNL équipe TIGER), que j'ai soutenue le 6 novembre dernier. J'ai aussi profité de ces 3 ans pour intégrer l'équipe d'enseignant de centre lyonnais de simulation en santé, ce qui m'a permis d'aborder une autre approche de l'enseignement et de revoir régulièrement mes connaissances médicales !

Depuis début novembre j'ai repris mon internat d'anesthésie réanimation à Lyon par un stage hors filière dans le service d'exploration neurologique et épileptologie (EEG et SEEG), un bon intermédiaire entre le labo et l'hôpital ! Pour l'instant le retour à l'internat se passe bien, d'autant que j'ai continué d'effectuer 4-5 gardes par mois en réanimation pendant ma thèse. Le retour au laboratoire pour finir des expérimentations est cependant plus difficile à organiser...

Mes travaux scientifiques: Les traumatismes crâniens (TC) représentent la première cause de décès ou de handicap avant l'âge de 45 ans. Chez les patients survivant à un TC, les séquelles sont fréquentes allant de l'état végétatif chronique au syndrome post-contusionnel compliquant principalement la réinsertion socio-professionnelle et familiale des victimes. Cependant la nature des lésions cérébrales provoquées par un TC est encore mal connue et les thérapies susceptibles d'empêcher la progression des lésions neurologiques sont très limitées. Un TC provoque d'abord des lésions directement dues à l'impact (lésions primaires). D'autres mécanismes secondaires vont avoir lieu dès les premières minutes suivant le TC et peuvent évoluer sur plusieurs jours. Elles sont susceptibles d'être atténuées par une thérapie appropriée et sont donc l'objet de la plupart des efforts de recherche actuels. Parmi ces agressions secondaires, les dépolarisations corticales envahissantes (DCE) ou "cortical spreading depolarizations" sont des vagues de dépolarisation massive associées à un mauvais pronostic. Elles sont caractérisées par une dépression de l'activité électrocorticographique et une dépolarisation des neurones corticaux et des astrocytes qui se propagent sur le cortex. Les DCE s'accompagnent d'une augmentation des besoins métaboliques visant à restituer au tissu son état d'homéostasie neurochimique et de polarisation cellulaire. Les conséquences des DCE sur le métabolisme cérébral sont encore mal connues aussi bien sur un tissu sain qu'après agression cérébrale. Il existe des arguments pour penser que l'incidence, le nombre et la durée des DCE sont associés à un moins bon pronostic chez l'homme après agression cérébrale. Cependant, les mécanismes par lesquels ces DCE auraient une toxicité directe reposent encore sur des arguments le plus souvent indirects et sont mal compris.

L'objectif principal de mes travaux de thèse a été de caractériser les conséquences neurochimiques et micro-vasculaires des DCE afin de mieux comprendre leur physiopathologie dans un cortex sain ou agressé par un TC sévère.

Dans une première étude nous avons caractérisé les dommages cellulaires engendrés par un TC sévère expérimental chez le rat par percussion latérale de fluide (LFP), en utilisant une méthode automatisée de comptage des neurones. Nous avons ainsi mis en évidence une diminution de la densité neuronale dans le cortex temporal, le thalamus dorsal et dans l'aire CA3 de l'hippocampe. Ces travaux ont récemment été publiés dans J Neurosci Res. 2016 Jan;94(1):39-49.

Dans un second temps, nous avons étudié les effets des DCE sur la micro vascularisation et le métabolisme (oxygène, glucose, lactate) cérébrale. Nous avons montré que les DCEs isolées sur un cortex non agressé conduisaient à une hyper-glycolyse aérobie (glucose bas, élévation du lactate, élévation de la CMRO₂). Au contraire après un LFP sévère, où les concentrations cérébrales de glucose sont déjà abaissées, les DCE entraînaient un effondrement du glucose, sans augmentation compensatrice du lactate et une diminution de l'oxygène tissulaire. La répétition de ces DCEs sous forme de clusters après un LFP conduisait à une réponse métabolique plus marquée encore en termes de diminution du glucose évoquant une crise métabolique.

Sur le plan de la réponse vasculaire à la demande métabolique induite par les DCE, sur tissu cérébral non agressé, celles-ci induisaient une augmentation du débit sanguin cérébral (CBF) local. En situation pathologique cette réponse hyperhémique était paradoxalement, sans événement ischémique. Enfin, lors de la répétition de DCEs en cluster, nous avons mis en évidence une augmentation progressive et compensatrice du CBF. Ainsi nous pouvons raisonnablement penser que les clusters de DCE peuvent participer à la génération d'œdèmes vasogéniques observés en pathologie humaine.

Il apparaît que les DCE constituent un challenge énergétique majeur pour le parenchyme cérébral, avec des conséquences différentes en fonction de l'état du cortex sous-jacent. Ces travaux sont en cours de soumission dans « journal of cerebral blood flow and metabolism ». Cependant la toxicité directe des DCE sur le parenchyme cérébral nécessite de plus amples expérimentations, et nous avons commencé d'autres travaux portant sur la libération de glutamate et d'espèces réactives de l'oxygène ou du nitrogène.

Si vous souhaitez avoir plus d'informations et/ou si vous souhaitez l'article complet, vous pouvez contacter Baptiste par le mail suivant : baptiste.balanca@gmail.com

Novembre 2015 : Raphaël Bernard-Valnet, EdILB

Mon parcours: Je soutiens ma thèse d'ici quelques jours et je viens de reprendre mon externat à la faculté de médecine de Toulouse Purpan. Je suis lauréat de la promotion 2010 de l'École de l'INSERM et j'étais à l'époque à la faculté de médecine de Lyon. C'est lors de mon premier stage de M1 que j'ai découvert une passion pour la neuro-immunologie. En effet, lors de cette initiation à la recherche, j'avais pu travailler sur une maladie neurologique rare, la neuromyéélite optique de Devic. C'est dès la fin de ma D1 que j'ai trouvé mon équipe de thèse. J'ai néanmoins fait le choix de faire mon stage de M2 dans une autre équipe à Lyon, où j'ai pu travailler sur les mécanismes immunologiques dans la recto-colite hémorragique. Mon master en poche, j'ai rejoint une équipe de neuro-immunologie à Toulouse pour ma thèse sur les mécanismes auto-immuns dans une autre maladie rare : la

Faire une thèse précoce: Dès mes débuts à l'École de l'INSERM, j'avais l'envie de une thèse avant l'externat. Cependant, cela ne s'est concrétisé que lorsque l'on m'a proposé un sujet de

thèse sur une maladie neurologique rare : la narcolepsie. J'ai ainsi pu faire ma thèse sur un sujet assez novateur à l'époque. Il s'agissait de démontrer, grâce à un nouveau modèle murin, que la narcolepsie a une étiologie auto-immune. C'est ce que nous avons réussi à faire en démontrant que les lymphocytes T CD8 peuvent être à l'origine de la destruction d'une population neuronale causant la narcolepsie. Cependant, au delà de ce sujet passionnant ma thèse m'a permis de m'investir dans d'autres projets. J'ai ainsi pu travailler avec les neurologues toulousains sur des études cliniques sur la sclérose en plaques et la neuromyéélite optique. J'ai également pu m'investir au sein de l'AMPS au cours de ces 3 années. Au final, je pense que faire une thèse précoce est une excellente opportunité si vous en avez l'envie. Il ne faut pas se laisser décourager par les médecins, les chercheurs qui vous diront que c'est une folie de s'arrêter aussi longtemps.

Pour les plus curieux, voici deux reviews, l'une portant sur [l'histoire de la recherche](#) sur la narcolepsy, la seconde sur [l'aspect immunologique](#) de la maladie!

Octobre 2015 : Nader Yatim, EdILB

Son parcours :

Nader est étudiant à l'Ecole de l'Inserm (voie 1 : thèse précoce), de la promotion 2009. Suite à la soutenance de sa thèse il y a quelques jours à l'[Institut Pasteur](#) de Paris dans le laboratoire d'Immunobiologie des Cellules Dendritiques sous la direction de Matthew Albert, il reprend actuellement en DFASM1 à l'Université Paris Descartes (il a effectué la PCEM1, PCEM2 et DCEM1 au sein de la faculté de Médecine de Créteil- Université Paris-Est Créteil),

Nader a effectué un premier stage de M1 de 6 mois dans ce même laboratoire au cours duquel il a travaillé sur le rôle de l'**autophagie dans la BCG thérapie contre le cancer de la vessie**. Passionné par la **mort cellulaire**, il demanda à Matthew Albert d'effectuer son stage de Master 2 à l'étranger et de travailler sur la biochimie de la mort cellulaire. Matthew Albert contacta alors Douglas Green, un leader dans le domaine de l'**apoptose**, et lui proposa de collaborer afin de comprendre l'impact de la mort cellulaire programmée sur l'immunité adaptative, et notamment sur la présentation croisée de l'antigène. Cette collaboration permit à Nader de passer 8 mois aux Etats-Unis, à Memphis au St Jude Children Research Hospital, pour travailler sur l'identification des effecteurs de RIPK3, une sérine-thréonine kinase activée lors de la **nécrose programmée** (ou nécroptose), et de développer des outils qui se révéleront essentiels pour l'initiation de son projet de thèse, une fois de retour à Paris au sein de l'unité de Matthew Albert.

Ses travaux :

Il est su que les cellules dendritiques (CDs) ont la capacité de phagocyter les cellules mortes et de présenter à leur surface des antigènes issus des cellules mourantes. Cette voie de présentation, appelée la **présentation croisée (ou cross-priming)**, permet l'activation des lymphocytes T CD8⁺ spécifiques et initie ainsi une réponse contre des antigènes non exprimés par le système hématopoïétique, tels que des protéines tumorales ou virales. Cependant, l'influence du type de mort cellulaire sur la présentation croisée est peu connue. L'**apoptose**, un type de mort cellulaire programmé, a longtemps été considérée comme une mort non inflammatoire et "silencieuse" d'un point de vue immunologique. Tandis que, la **nécrose**, un type de mort cellulaire accidentel, provoque une réaction inflammatoire due au relargage incontrôlé de molécules cytosoliques appelées les **DAMPs** (motifs moléculaires associés aux

dégâts cellulaires). Paradoxalement, la **nature inflammatoire des cellules nécrotiques** (définies par leur capacité à activer les cellules immunitaires innées) ne corrèle pas avec leur capacité à servir de source d'antigènes pour la cross-présentation (défini comme l'immunogénicité). De plus, la mort cellulaire immunogénique est souvent associée à des voies de l'apoptose. Lors de la dernière décennie, des recherches intensives dans le domaine de la mort cellulaire ont permis la découverte de **plusieurs types de mort cellulaire programmée**. Surtout, beaucoup de ces voies sont **couplées à des voies de l'inflammation** par l'intermédiaire de **protéines adaptatrices tels que RIPK1**. Nous avons formulé l'hypothèse que les observations paradoxales concernant l'impact de l'apoptose et la nécrose sur la réponse immunitaire étaient liées à la complexité des voies de mort cellulaire. Comprendre la manière dont ces interconnexions complexes impactent l'immunité adaptative nécessite le **développement d'outils qui permettent l'induction spécifique de chaque voie de mort cellulaire**. Pour répondre à cette question, Nader Yatim et ses collaborateurs ont décidé d'utiliser un **système de dimérisation inductible pour activer spécifiquement l'apoptose CASP8-dépendante et la nécroptose RIPK3-dépendante**. Cette dernière est une voie de nécrose programmée récemment découverte et encore peu décrite. Pour mieux comprendre cette forme de mort cellulaire afin de mieux évaluer son impact *in vivo*, ils ont cloné des versions de RIPK3 qui peuvent être amenés à se dimériser ou s'oligomériser. Ils ont alors constaté que la formation de dimères RIPK3 était elle-même insuffisante pour déclencher la mort cellulaire, en effet la dimérisation initie un complexe cytosolique dont la propagation et la stabilité est contrôlée par caspase-8 et RIPK1. Ceci alors que l'oligomérisation de RIPK3 était suffisante pour déclencher la nécroptose, même en l'absence de RIPK1. Ainsi, ils ont établi des **modèles de nécroptose et apoptose**, par l'activation spécifique de RIPK3 ou CASP8, que nous avons utilisé pour **évaluer *in vitro* et *in vivo* la réponse immunitaire**. Ils ont alors trouvé que les **cellules nécroptotiques** exprimant l'antigène ovalbumin (OVA) induisaient une forte réponse T CD8⁺ anti-OVA. Elles étaient **plus immunogènes que les cellules apoptotiques** ou nécrotiques. Étonnamment, l'activation simultanée de RIPK1 lors de la nécroptose était responsable de l'immunogénicité. En effet, l'abolition du recrutement de RIPK1 aux oligomères RIPK3 diminue le cross-priming et l'immunité anti-tumorale, en dépit d'un relargage équivalent de DAMPs (ATP et HMGB1), d'activation similaire des CD et de l'inflammation *in vivo*. Ils ont aussi démontré que **RIPK1 active la voie NF-κB** et l'expression d'un **programme transcriptionnel inflammatoire au sein des cellules nécroptotiques, nécessaire au cross-priming**. De même, l'axe RIPK1-NF-κB était requis dans un modèle d'apoptose immunogénique. Leurs résultats montrent que RIPK1, par sa capacité à coordonner la mort cellulaire et l'inflammation, orchestre la réponse T CD8⁺, et fournissent de nouveaux éclairages sur les interconnexions complexes entre la mort cellulaire, l'immunité innée et l'immunité adaptative. Ces travaux ont été publiés dans la revue Science (en ligne depuis le 24 septembre 2015).

Si vous souhaitez avoir plus d'informations et/ou si vous souhaitez l'article complet, vous pouvez contacter Nader par le mail suivant : nyatim@pasteur.fr

Août 2015 : Julien Vibert, ENS Paris

Bonjour, je m'appelle Julien Vibert. Je suis étudiant de la Faculté de Médecine Paris Descartes et de la filière Médecine-Sciences de l'ENS Paris. Je serai interne en novembre prochain, après

avoir suivi la voie 2 (Master 2 avant l'externat). Je vais choisir l'Oncologie médicale, car je pense que cette spécialité se prête bien à une double activité de clinique et de recherche.

Mon cursus : J'ai d'abord intégré la filière Médecine-Sciences de Paris Descartes, puis après avoir été reçu au Second Concours, j'ai suivi un M1 à l'ENS Paris en même temps que la DCEM1 (3e année de médecine). J'ai effectué mes deux stages de 3 mois à l'Institut Curie à Paris, chez François Radvanyi sur la génétique du cancer de la vessie, et chez François Amblard sur la dynamique des jonctions cellulaires. J'ai ensuite arrêté mon cursus médical pendant un an pour obtenir un M2 de Biologie des Systèmes à l'ENS-UPMC, spécialité Bioinformatique et Modélisation. Mon stage de M2, chez Véronique Thomas-Vaslin et Adrien Six à la Pitié-Salpêtrière, a porté sur la modélisation mathématique du cycle cellulaire des lymphocytes T en développement dans le thymus. Puis je suis revenu en DCEM2 (4e année de médecine) il y a 3 ans.

Mes intérêts : J'ai fait médecine par vocation, mais j'ai toujours été plus doué pour les mathématiques qu'autre chose, et la recherche m'intéresse beaucoup (d'autant plus que je pense qu'il y a beaucoup d'avenir pour les sciences "dures" dans la recherche médicale). Je me suis donc très vite tourné vers la biologie des systèmes, la modélisation, la biophysique... Mon rêve est, comme beaucoup de gens, de pouvoir en quelque sorte théoriser la biologie et la médecine. Cependant, mon expérience récente de l'externat m'a beaucoup appris sur la complexité de cette tâche au lit du malade : il y a encore du boulot ! Pour le choix de la spécialité, je ne pense pas du tout qu'il doive être conditionné par le sujet du Master 2 (peut-être serait-ce différent pour une thèse, mais je ne suis pas bien placé pour le dire), moi-même ce n'était pas un M2 de Cancérologie que j'ai effectué. L'Oncologie est une vocation pour moi, ainsi qu'un véritable challenge scientifique à mon avis.

Mon expérience de l'externat et de la préparation à l'ECN : Comme beaucoup de collègues de notre profil, j'ai eu beaucoup de mal à m'adapter au rythme de l'externat : les stages hospitaliers qui occupent plus de la moitié de la journée (avec beaucoup de tâches non gratifiantes !), la fatigue des gardes, les cours sous forme d'ED-cas cliniques (je suis allé à tous les cours pendant l'externat, car je pense qu'il est plus profitable d'entendre un spécialiste de la question qui insiste sur l'essentiel à retenir, plutôt que de se lancer seul dans l'immensité des connaissances plus ou moins utiles dans les livres)... Au début, j'étais très réticent à tout ingurgiter par cœur, j'essayais de comprendre, de retenir la physiopathologie. Mais du coup, je n'étais pas très efficace pour les examens et les cas cliniques. Cependant, j'ai continué dans cette optique jusqu'à la fin de la DCEM3 (5e année de médecine), et après avoir vu toutes les spécialités, les avoir à peu près comprises, j'ai vraiment commencé à me préparer pour l'examen : cas cliniques, questions bachotées par cœur... Et a posteriori, je trouve qu'il m'a été d'autant plus facile de faire ce travail bête et méchant la dernière année, parce que j'avais pris le temps de bien digérer mes connaissances en DCEM2-DCEM3. Bien sûr, chacun est différent, mais je pense que comme nous avons un goût pour les sciences, pour la compréhension des choses, ainsi qu'une expérience d'un an de pur travail scientifique (M2), nous avons un avantage certain sur les autres, et nous avons tout intérêt à ne pas rentrer d'emblée dans ce jeu de brutes qu'est l'ECN, il vaut mieux prendre un peu de recul intelligent les 2 premières années de l'externat. Je pense que, peu importe le résultat au concours, apprendre en comprenant est aussi un avantage pour la vie future, que ce soit en clinique ou en recherche. Il n'y a que la dernière année où j'ai vraiment travaillé à fond, sans pour autant avoir pris des stages "planque" : les stages restent indispensables je pense, justement pour mieux comprendre la logique et l'utilité pratique de tout ce que l'on apprend bêtement.

