

97

Juin 2014

fnrs news

LE MAGAZINE DU FONDS DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - FNRS - TRIMESTRIEL N°97 • Juin 2014

Les maladies rares
La volonté de ne pas laisser
les patients à l'abandon !

DOSSIER

Des malades rares, mais pas abandonnés !

08 Mieux (re)connaître les maladies rares

12 Un plan Maladies Rares, une réelle avancée



06

PORTRAIT

Carine Van Lint
comprendre les
rétrovirus

16

ASTRO- PHYSIQUE

Cap sur d'autres
Terres

18

MATHÉMA- TIQUES

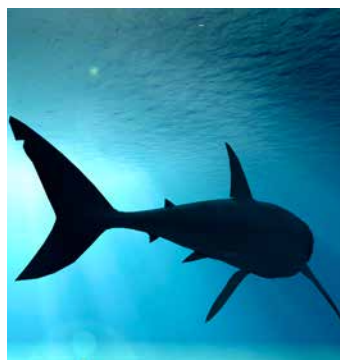
Le théorème de
Bruss-Duerinckx

20

BIOLOGIE MARINE

Bioluminescence :
lorsque les requins
jouent avec la lumière...

22



NEUROLOGIE

Une enzyme à garder en
tête contre la maladie
d'Alzheimer

24

BIOCHIMIE

Les protons, acteurs
clés du transport
membranaire

26



PSYCHOLOGIE

Empathie et
manipulation :
même combat ?

28

NANO- SCIENCES

Les ordinateurs,
une aide précieuse
pour les scientifiques

30

BIOLOGIE

Un intrus dans la maison



32

PSYCHOLOGIE

Faut-il avoir peur des
peurs enfantines ?

34



PSYCHOLOGIE

Trop vieux pour le job ?

36

fnrs news

Editeur en Chef : Véronique Halloin
Secrétaire générale, rue d'Egmont 5 - 1000 Bruxelles

Rédacteur en Chef : Christel Buelens
christel.buelens@frs-fnrs.be

Rédaction : Audrey Binet, Christel Buelens,
Elise Dubuisson, Carine Maillard, Pierre Dewaele,
Marie-Françoise Dispa, Philippe Lambert,
Alexandre Wajnberg.

Réalisation : www.chriscom.eu

Remerciements :

La rédaction remercie celles et ceux qui ont contribué à l'élaboration des articles et des illustrations.

La reproduction des articles publiés n'est pas autorisée, sauf accord préalable du Fonds de la Recherche Scientifique F.R.S.-FNRS et mention de leur provenance.

fnrs news est édité par le Fonds de la Recherche Scientifique - F.R.S.-FNRS

Une version électronique de fnrs news est disponible sur le site www.frs-fnrs.be



fnrs

LA LIBERTÉ DE CHERCHER

Édito

L'union fait l'excellence

Je profite de cet éditorial pour remercier très chaleureusement tous les bénévoles et donateurs du Télévie. Le montant récolté cette année a été très important, encore supérieur à celui de l'année passée: 9 027 730 euros, qui ont été attribués par la commission scientifique Télévie aux meilleurs projets.

Comme vous pourrez le découvrir dans le dossier de ce FNRS news, le FNRS s'intéresse également aux maladies rares (p8). « Les maladies rares sont rares, mais les malades sont nombreux », un adage qui est le point de départ de la création d'une initiative française, Orphanet : une banque de données d'informations sur les maladies rares.

La rareté de la maladie est un obstacle au développement de la recherche fondamentale et de traitements adéquats, en partie à cause de la dispersion des malades. Il est en effet complexe de faire des études significatives et de qualité quand les patients sont disséminés aux quatre coins du globe. Afin de palier à ce problème et de faire avancer la recherche fondamentale dans ce secteur, le F.R.S.-FNRS s'est engagé dans le réseau européen E-Rare (p15). E-Rare, un réseau d'agences de financement de la recherche et de ministères, rend la centralisation des résultats de la recherche possible.

Grâce à des chercheurs de renommée mondiale, la contribution de la Belgique dans ce réseau est plus que primordiale. Via E-RARE, le F.R.S.- FNRS confirme plus que jamais, sa volonté de soutenir la recherche de qualité et l'excellence.

L'excellence, cette valeur garante de la réputation du F.R.S.-FNRS se décline sous plusieurs formes et plusieurs thèmes tout au long de ce numéro. Que ce soit un prix pour le Dr Carine Van Lint et ses travaux sur les rétrovirus, des avancées exceptionnelles dans le domaine de l'astronomie et de la maladie d'Alzheimer, la naissance d'une nouvelle équation qui associe mathématique et sociologie, de curieux requins bioluminescents et des poissons rouges « serial killer », ou encore une plongée dans les méandres de notre cerveau mettant en évidence ses côtés les plus obscurs.

Bonne lecture à tous

Véronique Halloin
Secrétaire Générale F.R.S.- FNRS



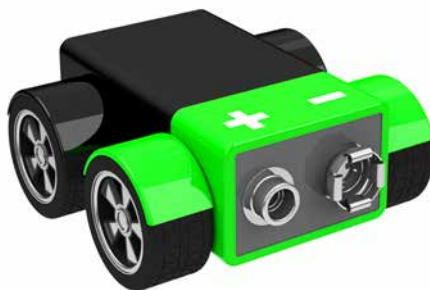
News

CHARGEMENT « SUPERSONIQUE »

Charger une batterie en 5 minutes... une réalité qui prend forme grâce à 2 équipes de l'UCL. Les chercheurs ont élaboré une batterie hybride qui allie 2 performances : charge ultrarapide et capacité de stockage élevée. Une sérieuse avancée pour l'essor des véhicules électriques jusqu'alors limité par la longueur du temps de recharge.

Nature scientific reports - Hybrid supercapacitor-battery materials for fast electrochemical charge storage

Alexandru Vlad, PhD
Chargé de recherches F.R.S.- FNRS
Sorin Melinte, PhD
Chercheur qualifié F.R.S.- FNRS
Microélectronique, UCL
Jean-François Gohy, PhD
Matière condensée & Nanosciences, UCL



++ www.nature.com/srep/2014/

DAILY SCIENCE

DAILY SCIENCE

Un nouveau média belge de vulgarisation scientifique a vu le jour sur la toile. D'accès totalement gratuit, DAILY SCIENCE traite de la recherche, de tous les domaines de la science, et de l'innovation, essentiellement en Belgique, mais aussi en Europe et ailleurs dans le monde.

++ www.dailyscience.be

DE L'ORANGE PLUTÔT QUE DU BLEU

La lumière est essentielle à notre vision, mais aussi à toute une série de fonctions « non-visuelles ». Dont l'éveil et la cognition, la performance et le manque de lumière qui peut conduire au « blues hivernal ». Mais comment ça marche ? Personne ne le sait vraiment. Dans ce contexte nébuleux, les propriétés photoréceptrices de la mélanopsine apporteraient un début de réponse. Une équipe de l'ULg a mis en évidence le rôle cognitif de la mélanopsine. En effet, l'impact de la lumière sur les régions cérébrales nécessaires à la réalisation d'une tâche cognitive dépendrait de la couleur de la lumière reçue plus d'une heure auparavant. Une exposition préalable à la lumière orange avant une lumière test augmente l'impact de cette lumière test, alors qu'une exposition préalable à une lumière bleue produit l'effet inverse, phénomène déjà observé chez les invertébrés.

PNAS - Photic memory for executive brain responses

Gilles Vandewalle, PhD
Chercheur qualifié F.R.S.- FNRS
Centre de Recherche du Cyclotron, ULg

++ <http://www.pnas.org/>



INVESTISSEMENT JUDICIEUX

La montée des eaux est inéluctable. Le niveau des océans va grimper de 25 à 123 cm selon les dernières estimations du GIEC. Si aucune mesure n'est prise, des millions de personnes seront inondées et le coût pour la société sera considérable. Bien plus élevé que la somme à investir pour protéger les côtes. C'est ce qui ressort d'une étude réalisée par Xavier Fettweis, Chercheur qualifié F.R.S.- FNRS et son équipe.

PNAS - Coastal flood damage and adaptation costs under 21st century sea-level rise

Xavier Fettweis, PhD
Chercheur qualifié F.R.S.- FNRS
Climatologie & topo-climatologie, ULg

++ www.pnas.org/

UNE COLLE À TOUTE ÉPREUVE

Le secret de la force des étoiles de mer est la colle secrétée par leurs nombreux petits pieds (podia) qui leur permet de s'attacher et de se nourrir. Cette colle fonctionne sous l'eau et sur une grande quantité de surfaces. Ce qui n'est pas le cas des colles commercialisées actuellement. De nombreuses applications biomimétiques sont dès lors possibles, mais il faut toutefois en savoir plus sur les mécanismes d'adhérences de celle-ci. Une équipe de l'UMons a révélé une protéine, Sfp1, conférant à la colle des podia la ténacité légendaire et unique des étoiles de mer.

PNAS - Sea star tenacity mediated by a protein that fragments, then aggregates



Elise Hennebert, PhD
Chargé de recherches F.R.S.-FNRS
Biologie des Organismes Marins et Biomimétisme,
UMONS

++ www.pnas.org/



NON LE CHOCOLAT NE REND PAS PLUS INTELLIGENT !

Importer des fèves de cacao ne va pas augmenter le nombre de Prix Nobel d'une nation. Contrairement à ce que publiait le Professeur Messerli, il n'y a pas de corrélation entre le nombre de lauréats au Prix Nobel et le style alimentaire ou même le PIB d'un pays. Par contre, des chercheurs de l'UCL montrent que les deux facteurs les plus importants pour prédire la probabilité d'obtenir le prix sont le nombre de publications scientifiques et le pourcentage du PIB alloué à la recherche. Dès lors, développer une politique scientifique stratégique et consacrer une part importante des fonds publics au développement de la recherche scientifique semblent plus porteur que de changer les menus des restaurants universitaires.

Plos on - Scientific Activity Is a Better Predictor of Nobel Award Chances than Dietary Habits and Economic Factors

Alexandre Heeren, PhD
 Chargé de recherches F.R.S.- FNRS
 Pierre Maurage, PhD
 Chercheur qualifié F.R.S.- FNRS
 Sciences psychologiques, UCL
 Hideyuki Doi, PhD
 Développement durable, Université d'Hiroshima (Japon)

++ www.plosone.org

UNE DÉCOUVERTE HAUTE EN COULEUR



L'équipe du projet Ychsma vient de mettre à jour des peintures murales polychromes dans le site de Pachacamac, une découverte d'autant plus exceptionnelle qu'aucune peinture murale n'y avait plus été découverte depuis 1938.

Pr Peter Eeckhout, PhD
 Directeur du projet Ychsma
 CREAP-ULB

++ <http://www.sciencedirect.com>



NUAGES ARTIFICIELS

Le sulfure de diméthyle (DMS) est produit exclusivement par les algues marines. Une fois dans l'atmosphère cette molécule est oxydée et peut servir de noyau de condensation et conduire à la formation de nuages. En cas d'eutrophisation, les grandes quantités de DMS libérées pourraient induire la formation d'un nombre non négligeable de nuages. Et qui dit nuages, dit refroidissement potentiel du climat global. C'est une hypothèse qu'ont testée des chercheurs de l'ULB et l'ULg via un modèle mathématique. Cette étude portant sur la Mer du Nord montre que cette hypothèse pourrait se révéler correcte.

Frontiers in Marine Science - Increase in dimethylsulfide (DMS) emissions due to eutrophication of coastal waters offsets their reduction due to ocean acidification

Nathalie Gypens, PhD
 Ecologie des Systèmes Aquatiques, ULB
 Alberto Borges, PhD
 Maître de recherches F.R.S.- FNRS
 Océanographie Chimique, ULg

++ www.nature.com



UNE RÉNOVATION DE TAILLE

Avec le soutien financier du F.R.S-FNRS (992 000 €), les serres de l'UCL font peau neuve. Une rénovation qui place celles-ci au rang des meilleures serres d'Europe.

++ <https://www.uclouvain.be/461718.html>



MIMÉTISME INHIBÉ

Le simple fait de regarder un sportif, un musicien en pleine action peut induire un phénomène d'imitation automatique ou « mirroring ». Action que nous inhibons la plupart du temps pour des raisons sociales. Mais comment ça marche? Lorsqu'on regarde une personne bouger, certains neurones s'activent comme si nous faisons l'action. Simultanément, d'autres populations de neurones au niveau de la même région motrice sont inhibées. Des chercheurs de l'ULB pensent que cette activité inhibitrice concomitante empêche le transfert automatique de commandes motrices du cerveau vers les muscles, même si certains neurones sont activés. Cette découverte permet de mieux comprendre les mécanismes cérébraux impliqués dans l'activation en miroir et ouvre, par exemple, de nouvelles perspectives pour investiguer les anomalies du fonctionnement cérébral à l'origine de l'échopraxie — une tendance involontaire et spontanée à imiter les mouvements d'autres individus — rencontrée dans de nombreux troubles neuropsychiatriques (autisme, syndrome de Gilles de la Tourette, accidents vasculaires touchant le lobe frontal, etc.).

Phil Trans Royal Soc - Human primary motor cortex is both activated and stabilized during observation of other person's phasic motor actions.

Xavier De Tiège, MD, PhD
Cartographie fonctionnelle du Cerveau - UNI, ULB

++ <http://rstb.royalsocietypublishing.org>



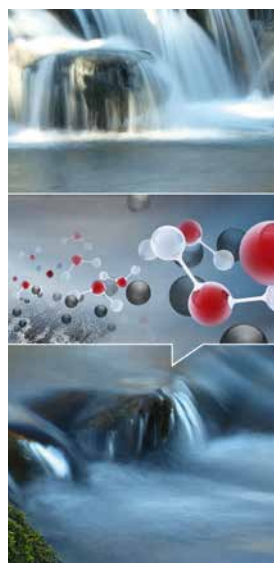
THERMOMÈTRE CELLULAIRE

La plupart des êtres vivants possèdent des senseurs moléculaires qui leur permettent de ressentir des modifications de température de leur environnement. Une collaboration financée par le F.R.S.-FNRS entre une équipe argentine et des chercheurs belges a permis de proposer un mécanisme qui explique comment DesK, une protéine localisée dans la membrane de la bactérie, envoie un signal vers la machinerie cellulaire lui indiquant de synthétiser les lipides permettant de corriger la fluidité membranaire, une régulation indispensable à la vie cellulaire. Une meilleure compréhension des mécanismes pourrait même apporter de nouvelles pistes de recherche contre le cancer.

Proc. Natl. Acad. - A lipid-mediated conformational switch modulates the thermosensing activity of DesK..

Michel Vandenbranden, PhD
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
Structure & Fonction Membranes biologique, ULB

LA THÉORIE DU MOUVEMENT



L'écoulement de l'eau sur des matériaux solubles, même très faiblement, a des répercussions importantes sur la chimie de leur surface. Un chercheur de l'Unamur en collaboration avec l'institut Max-Planck de Mainz a en effet démontré que l'eau en mouvement modifie la composition chimique de l'interface et en conséquence la charge électrique du matériau. Au final, le déplacement de l'eau est comparable à une augmentation d'acidité en surface pouvant élever jusqu'à 2 unités de pH ! De quoi remettre en question l'interprétation de divers modèles scientifiques d'acidification des océans qui sont basés sur l'étude de surfaces statiques.

Science - Liquid flow along a solid surface reversibly alters interfacial chemistry

Dan Lis, PhD
Chargé de recherches F.R.S.-FNRS
Physique de la matière et du rayonnement (PMR) – Unamur

ETAT DES DIEUX EN BELGIQUE



L'Observatoire des Religions et de la Laïcité (ORELA) de l'Université libre de Bruxelles fait paraître son deuxième rapport sur l'état des religions et de la laïcité en Belgique.

++ <http://www.o-re-la.org/>



PRIX INBEV-BAILLET LATOUR POUR LA RECHERCHE CLINIQUE – 2014

Ce Prix est destiné à encourager et à récompenser des travaux de recherche en clinique humaine. Les lauréats 2014 sont :

- Le **Dr Edouard LOUIS** Professeur à l'Université de Liège et Chef de Service au CHU de Liège -ULg
- Le **Dr Denis FRANCHIMONT**, Directeur de Recherches du F.R.S.-FNRS à l'Université Libre de Bruxelles et Chef de clinique à l'Hôpital Erasme

Pour leur travail sur l'étude de la pathogénie et de l'histoire naturelle des maladies inflammatoires intestinales : optimisation des traitements et recherche de nouvelles cibles pharmacologiques.



SUBVENTIONS WERNAERS AUX MÉDIAS – 2014

Ces subventions sont attribuées à des projets visant au développement de l'intérêt pour la culture scientifique en Fédération Wallonie-Bruxelles. Les lauréats 2014 sont :

- « Le savant, l'industriel et la nation : une contre-histoire des sciences et des techniques au XX^{ème} siècle » (film documentaire)
Dr Kenneth BERTRAMS, Chercheur qualifié du F.R.S.-FNRS, Directeur du Centre de Recherche Mondes Modernes & Contemporains, ULB
- « Webdocumentaire contribuant au développement de l'intérêt pour les Sciences »
Isabelle COLIN, Directrice pédagogique, Centre Audiovisuel de Liège ASBL
- « Dailyscience.be » (site internet)
Christian DU BRULLE, journaliste, Fondateur et Rédacteur en Chef de Daily Science
- « La Revue nouvelle »
Thomas LEMAIGRE, Co-directeur, La Revue nouvelle ASBL
- « Emulations – Revue des jeunes chercheurs en sciences sociales »
Dr Grégoire LITS, Directeur éditorial de la revue « Emulations », Assistant au Département de Sociologie, UCL
- « Impressions célestes – Entrechats entre Art et Science » (Livre)
Dr Yaël NAZÉ, Chercheur qualifié du F.R.S.-FNRS, Institut d'Astrophysique et de Géophysique, ULg

PRIX INBEV-BAILLET LATOUR DE LA SANTÉ – 2014

Ce Prix est attribué au **Dr Harry C. DIETZ**, « Victor A. McKusick Professor », à l'Institut de Médecine Génétique de l'École de Médecine de l'Université « Johns Hopkins », Baltimore, USA, pour ses contributions fondamentales sur la génétique, les mécanismes et le traitement médical du syndrome de Marfan, des anévrismes et d'autres maladies cardiovasculaires.



PRIX FRANQUI 2014

Le prix scientifique le plus prestigieux de Belgique a été décerné au **Pr Bart Lambrecht**, pneumologue à l'hôpital universitaire de Gand (UZ Gent) pour son travail sur les allergies et l'asthme.

PRIX WERNAERS - 2014

Ce Prix récompense des travaux de vulgarisation visant à informer et communiquer les sciences au grand public.

- Au **Dr Charles BIEDERS** Professeur, UCL, Earth and Life Institute pour son travail de vulgarisation intitulé « A la découverte du sol : nature, fonctions, menaces et protection »
- Au **Dr Anne-Laure JACQUEMART**, Professeur, UCL, Earth and Life Institute, pour son travail de vulgarisation intitulé « Initiation à la détermination en biologie végétale »

À LIRE

Cannibalisme de l'Antiquité au Moyen Âge



La dévoration de l'homme par l'homme est un thème souvent repris mais peu abordé sous l'angle historique. Comment comprendre que l'un des plus puissants tabous de la culture occidentale soit si méconnu ? Ce livre comble en partie cette lacune en proposant un panorama cohérent des visages multiples – et souvent inattendus – du cannibalisme dans l'Occident antique et médiéval.

De chair et de sang. Images et pratiques du cannibalisme de l'Antiquité au Moyen Âge - Vincent Vandenberg (ULB). Ed Pur, coll Tables des hommes, 2014, 420 pages.

L'Europe : état des lieux



Pourquoi ne parlons-nous pas suffisamment de l'Europe ? Pourquoi fait-on parfois même tout pour éviter le sujet ? C'est pour répondre à ces questions qu'un collectif de chercheurs a observé, de façon expérimentale, des groupes de conversation en Belgique, en Angleterre et en France.

Citizens' Reactions to European Integration Compared. Overlooking Europe - Sophie Duchesne, Elisabeth Frazer, Florence Haegel et Virgine Van Ingelgom, Palgrave Macmillan, 2014, 280 pages.

L'homme au risque de l'infini



L'auteur se propose de décrire ici les enjeux et les tensions parfois vives entre mondes politique, scientifique, économique et industriel, ayant entouré la « Commission nationale des sciences », présidée par Léopold III, pendant ses deux années d'existence.

L'homme au risque de l'infini. Mélanges d'histoire et de philosophie des sciences offerts à Michel Blay – Edition M. Malpangotto, V. Jullien, E. Nicolaïdis, 2013, 444 pages.



Des malades rares, mais pas abandonnés !

L'annonce d'une maladie rare entraîne chez les patients, leur famille, leurs proches, un très grand désarroi. Et c'est logique, car moins il y a de personnes touchées, moins on a de chances d'avoir un traitement adéquat. Pourtant, aussi bien dans les laboratoires qu'au sein des institutions, la volonté de ne pas laisser ces patients à l'abandon est bien réelle. La recherche s'active. Les laboratoires pharmaceutiques sont incités à investir dans le développement de traitements. Les autorités belges, encouragées par l'Union Européenne, ont développé un plan pour que les patients puissent consacrer leur énergie à lutter contre leur maladie, au lieu de la gaspiller à contrer des obstacles extérieurs, notamment administratifs.

Mieux (re)connaître les maladies rares

Des maladies sont dites « rares » (on les disait naguère « orphelines »), parce qu'elles touchent un très petit nombre de personnes. De ce fait, les traitements sont tout aussi rares, au grand désarroi des patients et de leurs familles. Heureusement, la recherche, elle, n'a pas abandonné le combat, bien au contraire ! Et ce, malgré des fonds toujours insuffisants...



Pr Jean-Jacques Cassiman, KUL

Une maladie est reconnue comme rare lorsqu'elle affecte moins de 1 personne sur 2.000 : en Belgique, elles concernent entre 60.000 et 100.000 personnes. Selon les recherches, le nombre de maladies rares est estimé entre 6.000 et 8.000 ! Il existe cependant de grandes disparités en termes de fréquence : par exemple, le lupus érythémateux cutané a une prévalence estimée de 50 cas pour 100.000 et fait partie des « moins rares » ; par contre, si l'on prend l'acidémie propionique, on arrive à une prévalence de 0.002 cas pour 100.000 personnes ! Si certaines maladies bénéficient de traitements soit généraux, soit spécifiques pour tout au moins agir sur les symptômes les plus invalidants, d'autres ne voient encore absolument aucune lumière au bout du tunnel...

L'importance d'un diagnostic rapide est donc particulièrement criant. Malheureu-

sement, puisque justement elles sont rares, face à certains symptômes, les médecins penseront d'abord à toute une kyrielle de maladies plus courantes, devant les exclure les unes après les autres. On imagine dès lors le découragement des patients et leur famille, obligés de consulter le plus souvent plusieurs médecins, de subir un nombre important d'examen médicaux, de rester à chaque fois dans l'attente d'un résultat, d'une consultation, d'un diagnostic exclu ou d'une nouvelle piste qui s'ouvre...

Mais la rareté de leur affection ne favorise pas ce diagnostic. Il ne faut évidemment pas blâmer le corps médical qui a plus de chances de trouver des réponses dans le panel de maladies plus classiques, pour lesquelles il a le plus d'expérience.

Mais le résultat est là : un diagnostic erroné peut mener à des traitements inutiles, voire

nocifs ; et lorsque le bon diagnostic est posé, le retard pris sur le traitement ne pourra jamais être compensé, ni récupéré... Si traitement il y a, car comme le souligne le Fonds des Maladies rares : « Le développement et la diffusion de médicaments spécifiques à une maladie rare (les médicaments dits "orphelins") ne sont pas une évidence. »⁽¹⁾ Néanmoins, les choses ont tendance à bouger et les mesures d'encouragement pour favoriser la recherche et le développement de nouveaux médicaments ont fait leur apparition avec un certain succès. Et puis grâce au décodage du génome humain, la recherche a pu faire un bond spectaculaire également dans le domaine des maladies rares : en effet, elles sont à quelque 80% des cas d'origine génétique.

La France en pointe, l'Europe suit

Ce n'est donc pas pour rien que l'une des sommités belges et internationales dans le domaine des maladies rares est un généticien, le Pr Jean-Jacques Cassiman (KU

« grâce au décodage du génome humain, la recherche a pu faire un bond spectaculaire également dans le domaine des maladies rares : en effet, elles sont à quelque 80% des cas d'origine génétique. »





**6.000
à 8.000**

Selon les recherches,
le nombre de maladies
rares est estimé entre
6.000 et 8.000 !

Leuven), qui y travaille depuis plusieurs années. « Cet intérêt pour les maladies rares est né, pour ce qui concerne l'Europe, en France où a été créée une banque de données d'informations sur les maladies rares, avec un numéro d'appel pour toute personne désireuse d'obtenir des informations sur le sujet, ou à la recherche de spécialistes dans le domaine de sa maladie rare », se souvient-il. C'était le point de départ d'Orphanet, un portail qui s'est particulièrement enrichi en informations. « La France a donc été très logiquement, vu son intérêt marqué pour la question, le premier pays européen à développer un plan 'maladies rares', c'était au début des années 2000. Elle est d'ailleurs restée très active et ce plan a attiré l'attention des autorités de l'Union Européenne qui ont décidé de financer le projet Orphanet. Mais surtout, cet intérêt a été le début d'une pression exercée par l'Union pour encourager la production de médicaments contre des maladies rares. Elle a dès lors émis un règlement – qui est plus fort qu'une résolution, puisqu'il a valeur de loi et doit

être appliqué immédiatement dans tous les États membres simultanément – qui a donc été voté par le Parlement européen et le Conseil en 1999. » (lire encadré 1 page 11).

L'industrie se lance

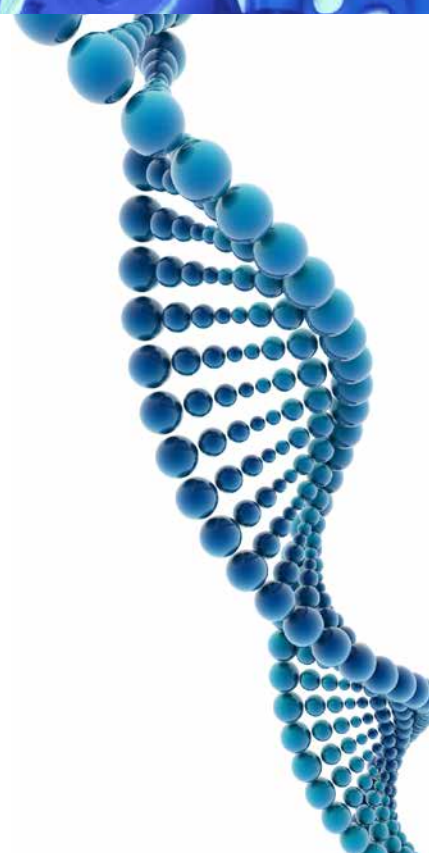
Et le résultat ne s'est pas fait attendre : dès l'automne 2010, 785 médicaments avaient reçu une désignation 'orpheline' en Europe. Parmi eux, 63 ont obtenu une AMM (autorisation de mise sur le marché) communautaire, au bénéfice de près de 3 millions de patients européens...⁽²⁾ Si elle s'est montrée particulièrement frileuse avant ces incentives, on peut aujourd'hui affirmer que l'industrie pharmaceutique fait preuve d'une motivation plus marquée ! « Aujourd'hui, 70 médicaments orphelins sont sur le marché, et 700 ont le statut mais ne sont pas encore sur le marché, sans compter ceux qui n'ont pas (encore) obtenu ce 'label' », précise Jean-Jacques Cassiman, qui ajoute que 40% de ces traitements orphelins (soit 30 sur les 70) sont destinés au traitement de cancers rares⁽³⁾.

« L'Europe se montre particulièrement active dans le domaine des maladies rares, également en matière de recherche. C'est la raison pour laquelle elle avait demandé à chaque Etat membre de développer un plan pour 2013 et finance des collaborations entre les chercheurs. » (Lire plus loin sur l'initiative e-Rare et sur le Plan maladies rares belge).

Une collaboration encore plus essentielle

La recherche fondamentale sur les maladies rares est cruciale, mais ici aussi, les fonds alloués sont souvent trop peu importants. Les finances publiques étant ce qu'elles sont en cette période de crise, tout le secteur de la recherche fondamentale, essentiellement menée dans nos universités, en pâtit. « C'est difficile pour tout le monde, mais pas plus pour la recherche contre les maladies rares que pour les autres », tempère

Steve Majerus, Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS à l'ULg, dans le domaine du X fragile entre autres, peut-être l'une des maladies





« La plupart des médicaments orphelins sont reconnus et remboursés en Belgique. On peut même affirmer que la Belgique est en avance par rapport à la plupart des autres pays. »

40%

de ces traitements orphelins sont destinés au traitement de cancers rares.



les moins rares, mais maladie rare tout de même, avec un cas sur 4000 naissances.

« Le choix de l'attribution des aides, des bourses, etc. repose pour l'essentiel sur la qualité des projets et des équipes de recherche, et implique des budgets de recherche globaux. Les lignes de financement spécifiquement dédiées à ces syndromes sont rares, excepté pour la recherche contre le cancer avec des fonds comme le Télévie par exemple... La principale difficulté pour la recherche contre les maladies rares est très certainement la taille critique du groupe de patients à intégrer dans les études, afin de pouvoir réaliser des recherches avec des groupes expérimentaux ayant une bonne représentativité des caractéristiques qui définissent le syndrome concerné. C'est pourquoi la recherche, ici encore plus qu'ailleurs, doit absolument reposer sur les projets collaboratifs impliquant plusieurs équipes dans plusieurs pays. C'est donc tout particulièrement ce réseau qu'il faut soutenir, comme le font les fonds de recherche européens, par exemple. » (lire encadré sur E-Rare)

Et en ce qui concerne le rôle des entreprises du secteur pharmaceutique ? « C'est vrai qu'il y a eu, et peut encore y avoir, beaucoup de réticences de la part des

entreprises pharmaceutiques pour investir dans des recherches coûteuses, avec un retour sur investissement peu important. A moins... à moins que, comme c'est le cas pour le syndrome X fragile, un syndrome est associé à des symptômes partagés avec plusieurs autres syndromes, tels qu'une symptomatologie autistique, élargissant la cible de patients potentiels. »

Fonds publics et privés pour la recherche

Car guérir les maladies rares semble être, pour la plupart d'entre elles, une utopie. « Elles sont généralement d'origine génétique, ce qui signifie que le développement cellulaire a été perturbé dès le jour de la conception de l'enfant. La recherche pour comprendre les mécanismes sous-jacents se fait essentiellement dans les universités, car elle relève de la recherche fondamentale. »

Steve Majerus attire l'attention sur le fait que les fonds attribués à la recherche fondamentale proviennent dès lors majoritairement de sources publiques dont les moyens sont limités, tels que les fonds du FNRS. Des subsides supplémentaires peuvent provenir de fonds alloués par des associations de patients et de parents de patients ou d'autres fondations privées. Si les montants de ces subsides sont relativement faibles en Belgique, ils n'en sont pas moins essentiels ! Car la recherche coûte cher. « Le secteur pharmaceutique n'intervient en général que quand une molécule prometteuse émerge des recherches fondamentales réalisées dans les universités, mais il faudrait améliorer les partenariats entre les universités et les entreprises... », enchaîne-t-il.

Cette collaboration public-privé est, aussi selon le Pr Jean-Jacques Cassiman, un réel problème dans notre pays : « Effectivement, lorsque la collaboration entre les universités et l'industrie existe, histoire de faire avancer la recherche fondamentale, elle se fait parce que l'industrie choisit d'investir dans tel ou tel groupe de recherche car elle y voit un intérêt possible. C'est logique ! Ce qui l'est moins, c'est que seule l'industrie choisit son projet à soutenir financièrement : il n'y a aucun dialogue ! Je souhaite, tout comme les universités, qu'il existe davantage de collaborations, mais aussi plus d'échanges. Et j'irais même plus loin : j'y impliquerais même les représentants des patients. Prenez l'exemple du consortium Eupati (European Patients' Academy on Therapeutic Innovation⁽⁴⁾, financé par l'IMI, Initiative des Médicaments Innovants⁽⁵⁾ qui elle-même est un organisme public-privé lié à l'Union Européenne). Cette académie de patients forme des représentants pour participer à des discussions sur la recherche, les tests cliniques et la mise sur le marché des médicaments. Cela

montre que l'Europe a pris les devants et a compris le rôle que peuvent jouer des patients correctement formés : ils peuvent par exemple apporter des informations importantes sur les choix de recherche par l'industrie. Je pense que l'on pourrait envisager dans notre pays également une plateforme d'échanges entre l'industrie pharmaceutique, les scientifiques et les patients, dans l'intérêt de tous.»

Un changement progressif ?

Néanmoins, les mentalités commencent-elles à changer ? Les réticences du secteur pharmaceutique seraient-elles en train de s'aplanir ? « On voit par exemple que certaines firmes s'engagent aujourd'hui à communiquer les résultats de toutes leurs études, même lorsqu'ils sont négatifs. Ce qui permet de ne pas se perdre dans des études similaires dont on sait qu'elles n'aboutiront pas. C'est un gain de temps et d'argent pour tout le monde, à condition que tout le monde joue le jeu. Elles collaborent également à une banque de peptides. Les entreprises pharmaceutiques savent désormais qu'elles doivent collaborer avec les universités, tout en trouvant une solution pour protéger les brevets et rester compétitives. » Le Pr Cassiman insiste sur la nécessité pour l'Europe de co-investir avec l'industrie pour développer des médicaments, notamment des médicaments orphelins, afin de diminuer le coût pour la société car, au final, ces coûts de recherche se répercutent sur le prix demandé aux patients et à la sécurité sociale : « Dans ce cas, il serait logique que les revenus tirés de la vente soient répartis... »

Steve Majerus insiste enfin sur l'importance, pour les équipes de recherche, de pouvoir compter sur des moyens à long terme. Notamment pour financer les études longitudinales, par exemple. « Nous avons encore beaucoup de découvertes à réaliser sur le plan de l'influence de la génétique sur le développement neuronal et cognitif atypique, ce qui implique de suivre des groupes de patients de façon longitudinale, et ceci à partir des stades du développement les plus précoces jusqu'à l'adulte vieillissant. Il serait illusoire de croire que dans un avenir proche, les progrès de la médecine seraient tels qu'on puisse éviter toutes les anomalies génétiques ou y remédier. Il faut donc continuer la recherche, et donc poursuivre son financement ! », conclut Steve Majerus.

Connaître pour reconnaître

Car mieux identifier les maladies rares, pouvoir mettre un nom dessus, ce n'est pas qu'un progrès scientifique : c'est surtout un progrès humain. Des dizaines, des centaines de personnes et leur entourage obtiennent alors une réponse à leurs questions, face à

des troubles qui ne sont pas toujours très clairs ni évocateurs... mais bien présents et invalidants, et parfois dangereux. Cela, on s'en doute. Mais il y a aussi une autre raison, plus terre-à-terre : la reconnaissance de la maladie par les autorités publiques, et de ce fait, un remboursement possible des thérapies qui s'imposent. Domaine dans lequel, néanmoins, nous ne sommes pas extrêmement avancés... Le Pr Cassiman se veut assez optimiste sur la question : « Nous avons tout de même avancé dans le domaine de la reconnaissance par l'Inami. La plupart des médicaments orphelins sont reconnus et remboursés en Belgique. On peut même affirmer que la Belgique et l'INAMI en particulier est en avance par rapport à la plupart des autres pays. Le problème est que la reconnaissance par les instances européennes n'implique pas de facto un remboursement dans les États membres. Pour cela, il faut une décision politique à l'instar de ce qu'a fait la France où les médicaments reconnus par l'EMA (Agence Européenne des médicaments) sont presque automatiquement reconnus par les autorités nationales françaises.

La Belgique aimerait évoluer dans ce sens, et s'accorder par exemple avec des pays voisins, comme l'Allemagne, les Pays-Bas, ... pour que, après la reconnaissance de l'EMA, les remboursements puissent s'appliquer après évaluation par une plateforme composée de représentants de différents pays et après un consensus avec ces autres pays. Mais ce projet semble être bloqué. Nous sommes sur le bon chemin, mais il reste encore beaucoup à faire ! Je pense que sur le plan européen, il faut une plus grande harmonisation des reconnaissances et remboursements des médicaments orphelins. La reconnaissance par l'Union Européenne des centres d'expertise des États membres pourrait aider à avancer dans ce sens... Enfin, si la mobilité des patients, avec le remboursement efficace de leurs soins de santé, est acquise, elle se fait encore parfois avec quelques difficultés... »

Carine Maillard

1. Le Fonds des Maladies rares et des Médicaments orphelins est une émanation du Groupe de Pilotage sur les Maladies orphelines et les Médicaments orphelins et est géré par la Fondation Roi Baudouin. <http://www.kbs-irb.be/fund.aspx?id=293667&langtype=2060>
2. http://www.afm-telathon.fr/sites/default/files/101021_dp_plateformefinal_ok_complet.pdf
3. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf
4. EUPATI : <http://www.patientsacademy.eu/index.php/>
5. IMI : <http://www.imi.europa.eu/>



Jean-Jacques Cassiman
Centre for Forensic medicine, KUL
jean.jacques.cassiman@med.kuleuven.be

Steve Majerus
Neurosciences cognitive et
comportementales, ULg
smajerus@ulg.ac.be



Pr Steve Majerus, ULg

« Le secteur pharmaceutique n'intervient que si une molécule prometteuse émerge, mais il faudrait améliorer les partenariats entre les universités et les entreprises... »



LE SOUTIEN EUROPÉEN

L'industrie pharmaceutique a longtemps rechigné à investir en recherche et développement de médicaments « orphelins » : ces recherches coûtent en effet des sommes colossales pour un retour limité, vu le nombre parfois peu important de patients... Pour éviter que le serpent ne continue à se mordre la queue, en 1999, le Parlement européen et le Conseil ont adopté le règlement (CE) n° 141/2000 : il vise à encourager l'industrie pharmaceutique à développer et à commercialiser des médicaments pour lutter contre les maladies rares.

Tout d'abord, ce texte met sur pied une procédure communautaire de désignation des médicaments « orphelins », leur conférant ainsi un statut spécifique. Est médicament orphelin celui qui « est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie affectant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté » et, s'il est destiné au traitement d'une maladie grave ou invalidante, qu'il soit « peu probable qu'en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire ».

Un comité des médicaments orphelins (au sein de l'Agence européenne des médicaments) est appelé à donner un avis à la Commission sur le bien-fondé d'attribuer ou non le caractère « orphelin » au médicament. Une procédure centralisée d'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans les États membres est obligatoire, mais pour les médicaments orphelins, le paiement de la redevance due à l'Agence européenne des médicaments peut être supprimé. Ce qui intéresse particulièrement l'industrie est qu'elle peut avoir un droit d'exclusivité commerciale pendant 10 ans pour son médicament orphelin. Les entreprises qui investissent dans la recherche peuvent aussi recevoir des aides à la recherche, le développement et la mise sur le marché.



PLUS D'INFOS

http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/121167_fr.htm



Un plan Maladies Rares, une réelle avancée

L'Union européenne l'avait exigé de ses Etats membres : ils devaient élaborer, pour 2013, un plan « maladies rares », pour mieux les prendre en charge. La Belgique, victime de retards politiques post-élections, l'a remis début de cette année 2014. Une avancée significative, certes, mais avec quelques réserves tout de même...

« Ce plan ne respecte pas toutes nos recommandations, c'est clair, car les budgets sont limités, mais sa plus grande qualité est néanmoins de mettre noir sur blanc des grands principes, qui sont désormais acquis. »

Le sentiment des patients atteints de maladie rare est souvent celui d'abandon, d'oubli, de manque d'importance. Que ce soit par les politiques, les soins de santé, les médecins ou l'industrie pharmaceutique. La Commission européenne s'en est émue et a exigé des Etats membres de l'Union qu'ils rédigent un plan pour une meilleure prise en charge. En Belgique, les travaux ont dès lors débuté en 2009, lorsque le Fonds Maladies rares et Médicaments orphelins, géré par la Fondation Roi Baudouin, a reçu un budget du ministère de la Santé pour rédiger des recommandations destinées à alimenter la réflexion et ébaucher un plan digne de ce nom. En septembre 2011, ce Fonds a publié ses recommandations qui tenaient en 42 points. ⁽¹⁾ La crise pour la formation

d'un gouvernement a retardé la création du plan, mais en février de cette année, enfin, il voyait le jour.

Le Pr Jean-Jacques Cassiman préside ce Fonds Maladies Rares, dont le ministère a choisi de ne garder que 20 des 42 recommandations. ⁽²⁾ S'il veut rester optimiste, le Pr Cassiman se montre quelque peu déçu de l'abandon de certains points qu'il considère comme essentiel. « Je dirais d'abord que par rapport à d'autres pays européens, la Belgique n'a pas trop mal travaillé. Ce plan ne respecte pas toutes nos recommandations, c'est clair, car les budgets sont limités, mais sa plus grande qualité est néanmoins de mettre noir sur blanc des grands principes, qui sont désormais acquis. J'espère que les fonds suivront par la suite... » (voir brève description du plan ci-après).



POUR TROUVER DE L'INFO ET DE L'AIDE

En Belgique

- Rare Diseases Organisation : RaDiOrg, Tel. : 0478 72 77 03. info@radiorg.be, <http://www.radiorg.be/>.
- Rare Disorders Belgique : Permanence tél. le jeudi matin : 081 30 73 75 ou 0495 52 99 78, administration@rd-b.be; <http://rd-b.be/les-maladies-rares/>
- Une liste d'associations de patients peut aussi être consultée sur le site de la LUSS (Ligue des Usagers des Services de Santé) : http://www.luss.be/index.php?option=com_content&view=article&id=16&Itemid=66
- Pour une information sur des remboursements exceptionnels par la sécurité sociale (Fonds spécial de Solidarité) : https://www.socialsecurity.be/CMS/fr/citizen/displayThema/health/SANTH_5/SANTH_5_5/SANTH_4_8_1.xml

Pour une écoute ou des informations : sites en français

- Un site internet rassemble les personnes qui sont touchées, directement ou indirectement, par une maladie rare et qui peuvent dès lors échanger leurs expériences, leurs connaissances, des noms de spécialistes, etc. <https://www.rareconnect.org/fr>
- <http://www.maladiesraresinfo.org/>

Au niveau Européen :

- EURORDIS, Tel: 02 535 75 26. eurordis@eurordis.org, <http://www.eurordis.org/>.
- Orphanet : le site de l'association française propose un portail particulièrement riche en informations : www.orpha.net. Il est possible que certaines informations ne concernent que des patients vivant en France, mais l'essentiel des informations données sont une bonne source

flou et nous craignons que la régionalisation n'aboutisse à une médecine à deux vitesses. Enfin, la Fondation avait proposé un budget de quelques centaines de milliers d'euros pour la recherche fondamentale, mais il a été rejeté. Résultat : la recherche n'obtient aucun moyen supplémentaire. Nous avons la chance d'avoir un nombre important d'excellents chercheurs dans notre pays : les priver de financements est un gâchis... », poursuit le Pr Cassiman.

Il souligne cependant le fait que partis de rien, nous avons aujourd'hui un plan qui est encourageant, qui a énormément de potentiel, « mais il faut veiller à ce qu'il soit exécuté concrètement ! Un système se met en place et il va changer la vie des patients avec une maladie rare. Le mouvement est en marche ! », conclut-il.

Les grandes lignes du Plan Maladies Rares

Tel qu'il a été rédigé, le texte prévoit 4 grands axes qui se déclinent en différents types d'action :

1. Le diagnostic et l'information au patient.

Il inclut de meilleurs remboursements des tests de diagnostic ; l'établissement de nouveaux standards de qualité des centres de génétique ; la possibilité pour les proches de consulter un conseil génétique ; la généralisation des consultations multidisciplinaires pour un traitement plus adapté ; une meilleure information des patients et des spécialistes de santé (notamment à l'aide de la mise en place par les centres d'expertise d'un call center accessible 24h/24 et d'une adresse mail spécifique) et l'échange d'expertise au niveau européen via Europlan.⁽³⁾

2. L'amélioration des soins au patient.

Un coordinateur de soins sera l'interlocuteur unique du patient pour l'aider dans toutes ses démarches ; l'expertise des centres de référence sera renforcée ; de nouveaux centres de traitement pour l'hémophilie seront créés ; l'expertise spécifique des hôpitaux généraux sera valorisée ; des réseaux « maladies rares » rassemblant d'une part les centres d'expertise et l'offre de soins de proximité et d'autre part les centres internationaux seront établis ; de nouveaux moyens pour créer de nouveaux centres d'expertise seront attribués ; l'alimentation parenté-

rale sera mieux remboursée ; le dossier patient multidisciplinaire informatisé devra être développé pour un accès rapide aux informations du patient par d'autres spécialistes de santé ; les traitements innovants dans des maladies rares pourront bénéficier d'une procédure accélérée de remboursement et l'inventaire des besoins non couverts sera dressé afin d'y répondre mieux et assurer une prise en charge plus globale.

3. Le partage des connaissances et de l'information

(des professionnels de santé et des autorités publiques de santé). Il prévoit la mise en place d'un registre des maladies rares en Belgique ; le financement d'une base de données purement belges pour le portail Orphanet ; la mise en place de formations spécifiques pour les spécialistes de la santé et la création d'un système d'identifica-

tion des patients atteints de maladies rares, avec une codification adaptée (aussi bien pour cerner l'épidémiologie que pour mieux adapter les politiques de santé à cette problématique spécifique).

4. L'évaluation, le suivi et la continuité du plan.

Ce plan ne sera pas acquis : il sera régulièrement évalué et adapté si nécessaire, en fonction des recommandations de la Fondation Roi Baudouin.

Carine Maillard



Quelques regrets...

Mais pour passer de 42 à 20 points de recommandations, il a fallu en sacrifier quelques uns qui tenaient pourtant à cœur le Fonds Maladies Rares : « Nous avons donné par exemple une place centrale au patient. Ainsi, nous avons proposé qu'un représentant des associations de patients puisse participer à la gestion de chaque Centre d'Expertise, mais cela n'a pas été retenu. Nous avons aussi proposé un meilleur financement des couples d'associations de patients, pour éviter que leur seule source de financement provienne de l'industrie pharmaceutique : un budget de 15.000 euros a été dégagé, mais c'est beaucoup trop peu. En matière de responsabilité de la mise en œuvre du Plan, c'est



PLUS D'INFOS

1. http://www.kbs-frb.be/uploadedFiles/KBS-FRB/05_Pictures_documents_and_external_sites/09_Publications/PUB_3010_PlanBelgeMaladiesRares2011_DEF.pdf
2. Pour lire le Plan Maladies Rares : http://www.laurette-onkelinx.be/articles_docs/Plan_Belge_pour_les_maladies_rares.pdf
3. <http://www.eurordis.org/fr/news/europlan-ii-pour-elaborer-des-politiques-nationales-sur-les-maladies-rares-dans-tous-les-pays-d>

LE QUOTIDIEN D'UNE FAMILLE, AVEC LA MALADIE RARE UNE LONGUE (EN)QUÊTE...



Anne-Catherine est la maman de trois enfants dont les deux aînés sont atteints de la même maladie rare : l'hyperplasie congénitale des glandes surrénales. Un diagnostic qui a pris du temps à être posé, et qui a apporté des réponses qui en fin de compte, ouvrent une porte vers l'inconnu...

A voir Arthur, 14 ans, et sa sœur Juliette, 12 ans, rien ne laisse imaginer qu'ils puissent être atteints d'une maladie. De beaux grands enfants, intelligents, matures, polis, courtois, sympathiques : les enfants idéaux. Mais à y regarder de plus près, on se dit qu'ils ont l'air bien « grands » pour leur âge : on leur mettrait quelques années de plus. « C'est l'une des caractéristiques de cette maladie : une croissance osseuse précoce », confirme Anne-Catherine.

Il y a 14 ans donc, elle était enceinte de son premier enfant. « La grossesse a été normale, mais la naissance plus difficile. Pendant un an, Arthur a énormément pleuré sans que nous comprenions pourquoi. Nous avons su plus tard que c'était parce qu'il souffrait de déshydratation, de maux de ventre et de tête. Mais nous ne savions donc pas qu'il était atteint de cette maladie. Nous avons consulté un pédiatre qui n'en savait pas plus. Nous avons erré jusqu'à la naissance de Juliette, environ deux ans plus tard. Elle a aussi souffert des symptômes de la maladie, en particulier des violents maux de ventre et de tête. 'Elle est trop stressée', affirmaient les médecins. Nous avons exigé une prise de sang, qui n'a pas plus éclairé le pédiatre. Un autre médecin a même évoqué une tumeur au cerveau... Ce diagnostic rapide nous a terrifiés : il a fallu une IRM et 3 semaines d'attente des résultats pour exclure ce cas de figure. Il nous a alors conseillé de consulter un endocrinologue qui a fait des tests complémentaires et a pu poser ce diagnostic. Il a fallu beaucoup de temps, car cette maladie présente de nombreux visages, et la forme que mes enfants présentent n'est pas typique, donc plus difficile encore à

identifier. En fin de compte, il aura fallu 10 ans pour que l'on puisse mettre un nom sur la maladie qui les touchait... »

Entre douleurs et « stress » mal géré

L'hyperplasie congénitale des glandes surrénales touche 1 enfant sur 15.000 ; en Belgique, cela signifie que 400 à 500 familles sont concernées. C'est parce que les deux parents étaient porteurs (sains) de l'anomalie génétique qu'ils ont eu des enfants porteurs malades : ils avaient 1 risque sur 4. Le petit Martin, leur frère de 10 ans, est le seul à avoir échappé à la maladie...

« Cette maladie résulte d'un dysfonctionnement des glandes surrénales qui ne produisent pas certaines hormones, comme l'aldostérone qui intervient dans la régulation des mouvements de l'eau et du sel dans le corps humain, et le cortisol qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme des sucres, dans la lutte contre la fatigue et la gestion du stress. Dès lors, outre les douleurs, qui sont de plus exacerbées par le manque d'adrénaline, ils ont des sautes d'humeur ; chaque stress de l'organisme est mal géré : le corps se met alors 'en veille' au lieu de se protéger. Ils subissent donc quelque chose qui s'apparente à une crise de manque, et c'est à ce moment-là qu'ils sont en danger. Ils peuvent aussi souffrir de déshydratation rapidement lorsqu'il fait chaud, du fait de leur perte de sel. »

L'injection d'hydrocortisone est alors impérieuse : ils doivent l'avoir en permanence avec eux. Et au quotidien, la prise de médicaments trois fois par jour s'impose. « C'est le problème : avoir toujours ses médicaments avec soi, parce que nous devons

les prendre à heures fixes et cela, à vie », confirme Arthur. Mais le dosage quotidien ne cesse de varier, en fonction de leur âge, de leur poids, de leur taille... « Tous les trois mois, en moyenne, il change. Et il nous faut une phase d'adaptation d'un jour ou deux, où l'on se sent moins bien », explique Juliette. « Et quand le dosage n'est plus bon, ou qu'il a mal été évalué, j'ai le cafard, je rumine des pensées négatives », enchaîne Arthur. Sans compter l'incompréhension des autres ados : « Certains ont peur d'être contaminés par ma maladie ; d'autres se moquent de moi, me considèrent comme différente », poursuit Juliette. Mais cela ne les empêche pas de pratiquer du sport : « Le seul avantage, c'est que la prise de cortisol me booste ; je suis en quelque sorte dopé, mais je n'ai pas le choix ! », sourit Arthur.

Vivre chaque jour intensément

Toutes ces adaptations de doses, Anne-Catherine et sa famille ont dû les improviser : à force de vivre les symptômes, d'en apprendre petit à petit un tout petit peu plus sur la maladie, d'imaginer ses mécanismes, ils doivent réinventer quasiment chaque jour le traitement idéal. « Nous n'avons pas de protocole de traitement, pas de marche à suivre : faut-il une dose plus forte le matin ? Le soir ? En période d'exams, où le stress est présent : il faut alors particulièrement surveiller les taux de sel et de sucre, et s'assurer que les médicaments sont bien pris », explique Anne-Catherine.

Ces traitements bénéficient bien d'un remboursement par l'Inami, mais d'un remboursement classique, ni plus ni moins. Pourtant même le ticket modérateur pour les deux enfants peut peser lourd dans certains budgets. « Et puis nous avons tous besoin d'une aide psychologique, car il est difficile de savoir cette épée de Damoclès au-dessus

de la tête... Et ici, aucun remboursement n'est prévu. C'est pourtant une angoisse permanente que nous vivons : ils sont à l'adolescence, âge où ils peuvent être tentés par des choses qui peuvent entraîner des conséquences graves. C'est par exemple le cas de l'alcool : en boire les soumet à une crise, de même que le tabac ou la malbouffe ou le manque de sommeil. Nous les avons conscientisés à ce risque, ils devront donc résister à ces tentations de leur âge. Pendant ce temps-là, nous, parents, travaillons sur nous, pour les laisser vivre normalement et au maximum. Nous ne nous projetons plus : nous avons tout misé sur la qualité de vie et vivons chaque instant intensément. Cette maladie a volé l'insouciance de nos enfants. Même celle du plus jeune qui a endossé le rôle de garant de la prise des médicaments par son frère et sa sœur... »

Parce qu'ils savent ce qu'est le quotidien avec une maladie rare, pour favoriser l'information des parents, pour qu'ils puissent aussi déposer un fardeau chez des personnes qui les comprendront, Anne-Catherine et sa famille ont créé une association, « Une Histoire de Famille ». Elle organise des séances d'information et partage également les données recueillies lors de congrès mondiaux et de contacts avec divers spécialistes des glandes surrénales.

Carine Maillard

www.unehistoiredefamille.org

LE FNRS ET L'AIDE DE L'EUROPE

Le FNRS fait partie des gros contributeurs belges à la recherche fondamentale en matière de maladies rares. C'est notamment à travers la participation d'équipes de la Fédération Wallonie-Bruxelles au réseau E-Rare que nos chercheurs contribuent à des projets de haut niveau dans ce domaine. E-RARE est un ERA-Net, un réseau européen d'agences de financement et de ministères centré dans le cas présent sur la thématique des maladies rares.

Un ERA-Net est un outil qui permet la rencontre de différents acteurs européens, afin d'établir des réseaux de recherche qui réunissent toutes les compétences requises. Cette initiative limite la fragmentation de la recherche au sein de l'Europe, voire au-delà de ses frontières. Les projets portant sur les maladies rares sont des candidats tout désignés et logiques, car vu la rareté des cas dans un seul pays, la dispersion des technologies ou encore des spécialistes à travers l'Europe, la nécessité de mise en commun des efforts s'impose. Certaines de nos équipes de chercheurs participent donc à des consortiums qui doivent regrouper au minimum 3 partenaires de 3 pays différents, qu'elles peuvent ou non coordonner.

La France (ANR) coordonne cette initiative qui regroupe 26 institutions dispersées dans 18 pays européens. Chaque année, le réseau organise un appel à projets avec une alternance entre des thématiques ou approches imposées et des appels totalement ouverts. Ainsi pour l'année 2013-2014, le thème portait sur les nouvelles thérapies ; deux ans auparavant, il était destiné aux jeunes chercheurs...

E-Rare et le F.R.S.-FNRS

Les projets soumis subissent des procédures de sélection particulièrement drastiques, passant par plusieurs experts indépendants et des comités internationaux d'évaluation. Les experts discutent et évaluent chaque projet lors de réunions qui se tiennent, 2 fois par an, dans différentes villes d'Europe.

Chaque membre d'un consortium introduit une demande de financement chiffrée à son agence. Au FNRS, nous prévoyons un budget de maximum 200.000 euros pour des projets émanant d'équipes de la Fédération Wallonie-Bruxelles, pour une durée de 3 ans. Il est important de préciser que les équipes participant à des projets de recherche retenus sont financées par leurs agences respectives. Les projets de recherche, proprement dits, ne sont donc pas financés avec des moyens européens. L'argent attribué par l'Europe vise uniquement à financer les frais de fonctionnement du réseau tels que l'organisation des comités d'experts, l'évaluation des projets, etc. Actuellement, 4 projets financés par le FNRS sont en cours : 2 de l'ULB, 1 de l'UCL, et 1 de l'ULg. Compte tenu du niveau des projets déposés, il s'agit là d'un excellent résultat qui confirme que

la Fédération Wallonie-Bruxelles compte un nombre impressionnant d'excellents chercheurs dans le domaine.

Vers plus d'innovation

E-RARE existe depuis 2006. Il s'est d'abord développé au sein du septième programme-cadre de la commission européenne (E-RARE-1 ; 2006-2009) puis a évolué en E-RARE-2, le réseau que nous connaissons aujourd'hui. E-RARE-1 ne comptait, à l'époque, que 8 partenaires et fut à l'origine de 2 appels transnationaux totalisant un budget de 17 Meuros. A présent, E-RARE-2 compte 17 partenaires de 12 pays et a organisé 4 appels pour un montant total de 39 Meuros. A la fin du mois d'Avril 2014, le FNRS et d'autres agences européennes ont introduit un dossier auprès de la commission européenne afin

qu'un E-RARE-3 voie le jour. Les résultats devraient être connus au mois d'octobre. Ce programme E-RARE-3 se développerait donc dans le cadre de H2020, le nouveau programme-cadre de la commission européenne (2014-2020).

Outre des changements dans le fonctionnement même des outils, le programme-cadre H2020 sera davantage axé sur l'innovation. Dans le contexte des maladies rares, le nouvel ERA-Net devra, notamment, contribuer à atteindre l'objectif de 200 nouvelles thérapies fixé par le groupe IRDIRC (International Rare Diseases Research Consortium).

En investissant des fonds dans les appels transnationaux et en participant activement à la création de E-RARE-3, le FNRS contribue à l'effort collectif contre le défi sociétal que représentent les maladies rares.



« Il est important de préciser que les équipes participant à des projets de recherche retenus sont financées par leurs agences respectives. Les projets de recherche, proprement dits, ne sont donc pas financés avec des moyens européens. »

La virologue Carine Van Lint, Directrice de Recherches F.R.S-FNRS, vient d'être récompensée pour 'sa carrière scientifique exemplaire' par le prix Atomia 'Brussels Women for science'. C'est sa passion pour les rétrovirus et plus précisément pour l'étude de leur régulation épigénétique qui l'a amenée à consacrer sa carrière à la recherche.



Dr Carine Van Lint, ULB

Carine Van Lint

Comprendre les rétrovirus

« Très jeune, j'ai su que je voulais entreprendre une carrière scientifique, explique Carine Van Lint, Directrice du Service de Virologie Moléculaire de l'ULB. A la fin de mes études secondaires, j'ai réalisé un stage dans un laboratoire de recherche biomédicale. Mais, comme j'hésitais sur mon orientation et que je ne voulais pas me fermer des portes, je me suis inscrite en Sciences Chimiques. » Bien lui en prit, car le professeur Arsène Burny lui fit découvrir le monde de la virologie par son cours de première licence. « C'est grâce à lui que j'ai pris goût à la science du vivant et à ces parasites intracellulaires que sont les virus. Il donnait ses cours avec un tel enthousiasme qu'il m'a communiqué sa passion. Arsène Burny était pionnier dans l'étude d'un rétrovirus, le virus de la leucémie bovine (BLV) et son laboratoire se lançait dans l'étude d'un autre rétrovirus, le VIH, Virus de l'Immunodéficience Humaine isolé en 1983 à l'Institut Pasteur de Paris. J'ai eu la chance qu'il m'accueille dans son laboratoire de Rhode-Saint-Genèse pour y réaliser mon mémoire de fin d'études. C'est donc dans ce contexte que j'ai débuté mes recherches sur la régulation de l'expression des gènes du VIH. J'ai toujours continué depuis en me focalisant plus particulièrement sur les mécanismes épigénétiques qui régulent ce virus, mais également les rétrovirus leucémogènes BLV et HTLV-I (Human T-cell lymphotropic virus type I). »

Vers une éradication du SIDA ?

Vaste sujet, que son 'mémoire de licence', pour employer la terminologie de l'époque, ne pouvait qu'effleurer. « J'ai enchaîné avec une thèse de doctorat sur le même sujet. Et, après un an de thèse, le Dr Eric Verdin [un docteur en médecine de l'Université de Liège qui est aujourd'hui Professeur au Gladstone Institute for Virology and Immunology à l'Université de San Francisco en Californie], alors assistant du Professeur Arsène Burny, m'a proposé de poursuivre ma thèse aux NIH (National Institutes of Health, à Bethesda près de Washington DC). J'ai accepté sans hésiter ! » Après sa thèse de doctorat, Carine Van Lint prolongea son séjour aux Etats-Unis par un post-doctorat de trois ans à New York. De retour en Belgique en 1997, avec un mandat de Chercheur qualifié du F.R.S-FNRS, elle débuta des travaux sur des rétrovirus oncogènes en mettant à profit son expertise acquise aux USA, afin de mener à des avancées considérables sur la compréhension de la régulation de ces rétrovirus inducteurs de leucémies. « Je m'intéressais toujours au VIH, mais, avec le développement des trithérapies, je pensais, comme tout le monde, que le SIDA serait rapidement éradiqué ! »

Rebond du virus VIH

Malheureusement, il n'en fut rien. Bien que la trithérapie contre le VIH (appelée cART pour combinaison AntiRetroviral Therapy) soit puissante et permette d'augmenter l'espérance de vie des patients, elle ne permet pas l'éradication du virus.

« L'apport des antirétroviraux a fortement contribué à diminuer la mortalité et la morbidité chez les patients, mais un problème majeur subsistait – et subsiste toujours : la persistance de réservoirs cellulaires (constitués essentiellement de lymphocytes T CD4+ et de monocytes/macrophages) infectés de manière latente par le virus (Figure 1). Un réservoir viral peut être défini comme un type cellulaire ou un sanctuaire anatomique dans lequel une forme virale non-défective (compétente en terme de répllication) persiste plus longtemps que dans le pool majeur des virus se répliquant activement. Ces réservoirs contiennent, intégré dans le matériel génétique cellulaire, le génome viral devenu silencieux (c'est-à-dire dont la transcription est bloquée). Cependant, les cellules latentes peuvent exprimer le virus suite à leur activation par de nombreux stimuli (tels des antigènes ou cytokines) (Figure 1) et représentent donc une source potentielle de rebond de la virémie plasmatique suite à l'arrêt du traitement cART ». En effet, chez un patient non traité, la virémie plasmatique, mesurée par le nombre de copies du génome viral par ml de plasma, est très élevée (Figure 2). « Quand le patient commence le traitement cART, la virémie décline pour devenir indétectable par les tests de détection classiques. Toutefois, dès qu'on arrête le traitement cART, il y a un rebond de la virémie, qui retrouve le niveau initialement observé chez le patient avant le début du traitement cART (Figure 2) », explique Carine Van Lint.

Ce phénomène de rebond a d'abord suscité l'incompréhension des chercheurs, qui s'attendaient à une éradication du virus suite à un traitement cART prolongé. « Ce qu'on ignorait, c'est que le traitement ne ramène pas la virémie à zéro : il y a une virémie résiduelle persistante. Cette dernière est très basse (phase plateau en-dessous du seuil de détection des tests classiques, qui est de l'ordre de 20 copies d'ARN génomique viral par ml de plasma) (Figure 2). On dit que le patient séropositif a une charge virale indétectable. » Pourtant, le virus est là, bien à l'abri dans les cellules réservoirs où il est transcriptionnellement silencieux, de sorte qu'il n'est pas reconnu par le système immunitaire et échappe à la multithérapie (Figure 1). « Aussi longtemps que le patient est sous traitement, il n'y a pas de problème, souligne Carine Van Lint. Mais, en cas d'arrêt du traitement, il suffit d'un simple rhume ou d'une banale gastroentérite pour réactiver le virus. C'est pourquoi, chez la plupart des patients, le rebond se produit dans les deux à huit semaines après l'arrêt de traitement (Figure 2). »

70 ans de traitement

Dans l'état actuel des connaissances, il n'est donc pas question d'arrêter le traitement. « Ou plutôt, il faut traiter les patients jusqu'à ce que les cellules réservoirs s'éteignent, précise Carine Van Lint. Mais, comme certaines ont une demi-vie très longue, on estime que leur éradication avec le traitement anti-SIDA actuel nécessiterait 60 à 70 ans ! Outre que le

coût social est considérable, ce traitement représentant 15.000 euros par patient et par an, certains patients n'ont pas accès au traitement, d'autres ont du mal à le suivre avec régularité, et d'autres encore, en particulier ceux qui sont originaires d'Afrique, l'interrompent lorsqu'ils rentrent dans leur pays pour les vacances ou reçoivent leur famille, tant ils ont peur de se trahir. Permettre à ces patients d'arrêter leur traitement pendant un temps donné sans mettre leur santé en danger et sans rebond de leur charge virale constituerait une avancée majeure dans la lutte contre le SIDA. » Dans cette optique, un groupe de travail international, présidé par le Pr Françoise Barré-Sinoussi (Prix Nobel de Médecine 2008) et réunissant 34 scientifiques et cliniciens spécialistes du HIV, développe depuis quelques années, sous les auspices de l'International AIDS Society, une stratégie globale intitulée 'Towards an HIV Cure'. Carine Van Lint est la seule Belge à en faire partie, et les stratégies thérapeutiques qu'elle expérimente pour éliminer les réservoirs latents du virus font partie des priorités du groupe.

Les réservoirs : les cibles de demain

« Afin d'atteindre une rémission, une de ces stratégies consiste à réactiver délibérément le virus tout en maintenant le patient sous un traitement anti-SIDA efficace, afin de diminuer le nombre de cellules infectées à un niveau contrôlable par le système immunitaire et de permettre des périodes d'arrêt de traitement contrôlé. », explique Carine Van Lint. En effet, la réactivation transcriptionnelle du VIH conduirait à la mort de la cellule hôte suite aux effets cytopathiques viraux et à la détection et

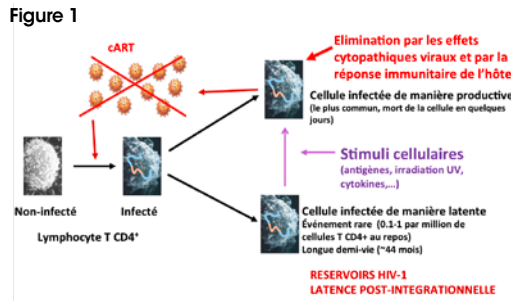


Figure 1 : La persistance de réservoirs cellulaires de VIH latent constitue un obstacle majeur à l'éradication du SIDA.
L'infection de lymphocytes CD4+ par des virus VIH-1 conduit soit, dans la plupart des cas, à des cellules infectées de manière productive, soit plus rarement à des cellules infectées de manière latente. Ces dernières cellules constituent des réservoirs cellulaires latents, qui ont des conséquences importantes pour la pathogénèse du SIDA puisque ces cellules ne sont pas reconnues par le système immunitaire et sont insensibles au traitement cART. Les cellules infectées de manière latente contiennent des génomes du VIH-1 stablement intégrés (en rose) dans le génome cellulaire de l'hôte (en bleu), compétents en terme de réplication, mais transcriptionnellement silencieux ; ces cellules représentent l'état de latence post-intégrationnelle. Cependant, les cellules latentes peuvent exprimer le virus suite à leur activation par de nombreux stimuli et représentent donc une source potentielle de rebond de la virémie plasmatique suite à l'arrêt du traitement cART (voir Figure 2).

destruction par le système immunitaire (Figure 1). De plus, le maintien du traitement cART ou un traitement cART intensifié empêcherait l'infection de nouvelles cellules par les virus néosynthétisés. A cet égard, notre laboratoire a été pionnier dans les stratégies visant à réduire la taille de ces réservoirs en forçant délibérément l'expression génique du VIH.

Afin de mettre au point ces stratégies, notre laboratoire étudie les mécanismes

moléculaires de l'état transcriptionnellement silencieux du virus. Ensuite, nous testons des médicaments déjà approuvés en thérapie humaine qui ciblent ces différents mécanismes afin d'observer si ceux-ci permettent de réactiver les virus silencieux. En premier lieu, nous testons ces réactivateurs dans des modèles de latence (des lignées cellulaires infectées de manière latente par le VIH) et lorsque nous mettons en évidence un composé prometteur, nous l'évaluons ensuite dans des cultures ex vivo de cellules purifiées à partir de sang de patients séropositifs sous traitement cART et présentant une charge virale indétectable. Nous étudions actuellement des combinaisons d'inducteurs permettant de réactiver les virus latents de manière synergique, c'est-à-dire plus efficacement et à plus faible dose qu'en utilisant ces molécules séparément. Nous avons obtenu d'excellents résultats en combinant un inhibiteur d'histone-méthyltransférases (des enzymes qui répriment l'expression du VIH) avec un inducteur déjà connu de l'expression du VIH, l'inhibiteur de désacétylases SAHA (médicament commercialisé sous le nom de Vorinostat et utilisé dans le traitement de lymphome T cutané), ou avec un inducteur de la voie d'activation cellulaire NF-kappaB, la prostratine. Toutefois, nous ne parvenons pas encore à réactiver le virus à partir de tous les échantillons de sang de patients, probablement parce que différentes formes de latence existent et varient d'un patient à l'autre et même d'une cellule infectée à l'autre chez un même patient. Aussi cherchons-nous de meilleures combinaisons d'inducteurs tout en élaborant un test prédictif pour les patients, afin de sélectionner les meilleurs 'répondeurs' potentiels. »

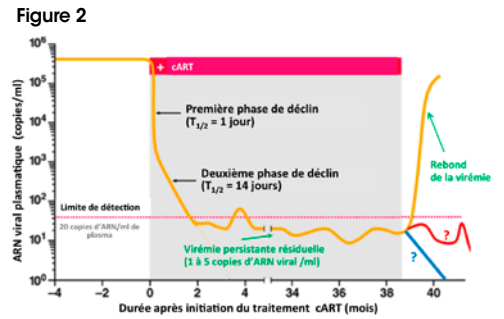


Figure 2 : Le traitement cART est puissant, mais ne permet pas l'éradication du rétrovirus VIH.
Chez les patients sous cART, on observe une diminution rapide de la charge virale plasmatique sous le seuil de détection classique correspondant à 20 copies d'ARN viral/ml de plasma et ce en passant par plusieurs phases de déclin correspondant à la demi-vie de différentes populations de cellules infectées qui sont éliminées. Bien que le traitement cART soit puissant et permette d'augmenter l'espérance de vie des patients séropositifs, il n'éradique pas le virus, puisque, dès l'arrêt du traitement, un rebond de la virémie plasmatique est observé. De plus, durant la phase plateau, une virémie persistante résiduelle de 1 à 5 copies d'ARN viral/ml de plasma est observée chez la plupart des patients par des techniques ultra-sensibles. Une stratégie anti-latence de purge des réservoirs permettrait d'atteindre une guérison (correspondant à l'élimination complète du virus chez le patient ; ligne bleue qui tend vers zéro) ou - plus probablement - une rémission (correspondant au contrôle à long terme et en absence de cART de la réplication du VIH ; courbe rouge dans la prolongation du plateau).

Application

Même si la recherche est parfois ardue, Carine Van Lint n'a jamais regretté son choix. « C'est un métier exigeant qui demande beaucoup de temps mais aussi une véritable passion. J'aime m'engager sur des sentiers inexplorés, avoue-t-elle. La recherche fondamentale suscite encore de nombreux préjugés, parce que le grand public ne réalise pas que toute recherche fondamentale finit par être appliquée un jour et que toute recherche appliquée repose sur des résultats fondamentaux. Ceci est bien illustré par le fait que lorsque nous avons identifié et caractérisé les mécanismes épigénétiques régulant la transcription du VIH, nous ignorions totalement que 15 ans plus tard ces mécanismes représenteraient des cibles prometteuses et les bases de la recherche appliquée visant à atteindre une rémission du SIDA. Toutefois, il faut garder à l'esprit que les stratégies anti-latence sont une partie de la solution car elles devront probablement être couplées à des approches immunologiques visant à stimuler la réponse immunitaire anti-VIH spécifique du patient et à diminuer l'inflammation chronique caractéristique des patients séropositifs. Une autre facette de mon métier est l'enseignement qui me permet de transmettre ma passion pour la recherche fondamentale aux étudiants » conclut la chercheuse.

Marie-Françoise Dispa



PRIX ATOMIA

Le Prix Atomia 'Brussels Women for Science', lancé cette année à l'initiative du Ministère bruxellois de la Recherche scientifique, a pour objectif de promouvoir la place des femmes dans la recherche scientifique et l'innovation en Région Bruxelles-Capitale. Carine Van Lint, récompensée dans la catégorie 'Senior', est-elle sensible à cette problématique ? « Ce prix est une reconnaissance et une source d'énergie et d'encouragement non seulement pour moi, mais pour toutes les femmes qui travaillent dans le domaine de la recherche. Tout au long de mon parcours scientifique, je pense avoir été soutenue, au même titre que mes collègues masculins, sur base de mon expertise. Mais ce prix a l'avantage de montrer que, pour une femme, il est possible d'associer vie de famille et carrière scientifique internationale. J'ai moi-même une fille qui vient d'avoir 11 ans. Je tiens évidemment à m'impliquer dans sa vie et sa scolarité, et jamais je ne la ferai passer au second plan. Ma vie privée ne m'a pas empêchée de réussir et de m'épanouir dans ma vie professionnelle, et j'espère que cette initiative du Ministère suscitera des vocations scientifiques auprès des jeunes étudiantes et que mon exemple sera un encouragement pour celles qui hésitent à choisir une carrière scientifique. Je peux les rassurer : c'est tout à fait réalisable et passionnant ».



Carine Van Lint
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
Virologie moléculaire, ULB
cvanlint@ulb.ac.be

965

exoplanètes ont été
détectées à ce jour
par le satellite Kepler

Cap sur d'autres Terres

Existe-t-il, en dehors du système solaire, des formes de vie organique sur des planètes comparables à la Terre ? Répondre à cette question nécessite un préalable : l'identification d'exoplanètes telluriques et la caractérisation de leur atmosphère. Une quête à laquelle des astrophysiciens de l'ULg participent activement à travers plusieurs projets.



Dr Olivier Absil,
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS, ULg

Avant d'espérer trouver une vie extraterrestre, encore faut-il repérer des exoplanètes présentant le bon profil pour l'accueillir et ensuite être à même de « sonder » leur atmosphère par voie spectroscopique pour y identifier des « biosignatures », c'est-à-dire des signatures de vie plusieurs molécules (eau, dioxyde de carbone, oxygène) ⁽¹⁾ dont la présence simultanée et les abondances relatives ne peuvent s'expliquer que par une origine biologique.

La première exoplanète fut découverte en 1995 autour de l'étoile 51 de la constellation de Pégase, à 50 années-lumière de la Terre. Il s'agit d'une planète géante gazeuse d'une masse au moins égale à 45% de celle de Jupiter. Après cette découverte, les astronomes décelèrent nombre d'autres planètes similaires, auxquelles fut attribué le nom générique de « Jupiters chauds ». Gazeuses, géantes, proches de leur étoile, elles sont toutefois impropres à féconder la vie.

Depuis lors, les techniques de détection se sont affinées. Ainsi, s'appuyant sur la méthode dite des transits (voir infra), le satellite Kepler de la Nasa, lancé le 7 mars 2009, a débusqué des milliers de candidates exoplanètes, grandes et petites, dont 965 ont désormais été authentifiées. « La mission Kepler a en outre révélé que la majorité des étoiles de notre galaxie ont des planètes telluriques, c'est-à-dire composées de roches et de métaux. Par extrapolation, on estime que la Voie lactée en renferme au moins 100 milliards », commente Michaël Gillon, chercheur qualifié

F.R.S.-FNRS au sein du département d'astrophysique, géophysique et océanographie de l'Université de Liège (ULg).

Étoiles ultrafroides

Historiquement, la technique la plus couramment utilisée pour rechercher des exoplanètes est celle des vitesses radiales, qui tire profit de l'effet Doppler. « Le problème est que si l'on perçoit qu'un objet orbite autour d'une étoile, on est incapable, par cette méthode, d'en estimer précisément la masse et de déterminer s'il s'agit d'une planète rocheuse ou d'une planète gazeuse », fait remarquer Olivier Absil, Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS dans le même département que Michaël Gillon.

La méthode des transits, elle, n'est applicable que lorsque la Terre se trouve dans le plan orbital de la planète à détecter, ou à proximité immédiate. Quel en est le principe ? Si une planète est en orbite autour d'une étoile, elle induira de façon périodique, par son passage devant l'étoile dans l'axe de visée de l'observateur, une atténuation de l'intensité lumineuse en pro-

venance de celle-ci. Ce sera l'empreinte de son existence.

Par ailleurs, en comparant la luminosité du système « planète-étoile » selon que la planète ne se trouve pas dans l'axe reliant l'observateur à l'étoile ou selon qu'elle passe dans cet axe devant (transit) ou derrière l'objet stellaire (occultation), il est possible d'engranger de nombreuses informations sur sa composition atmosphérique.

Pour l'heure, ces approches ne sont appliquées avec succès que sur des planètes géantes en transit autour d'étoiles assez proches. Autrement dit, l'atmosphère des petites planètes décelées par Kepler est inaccessible aux outils actuellement disponibles.

« Si l'on veut étudier en détail, au moyen de ces méthodes, des exoplanètes telluriques d'une taille comparable à celle de la Terre, le mieux est de centrer les recherches sur de petites étoiles très proches, appelées étoiles ultrafroides », précise encore Michaël Gillon.

« La mission Kepler a en outre révélé que la majorité des étoiles de notre galaxie ont des planètes telluriques, c'est-à-dire composées de roches et de métaux. »



Dr Michaël Gillon, ULg

Or de telles étoiles foisonnent dans notre galaxie. Néanmoins, jusqu'à présent, aucun transit d'une planète de taille terrestre n'a été détecté autour d'étoiles de ce type, alors qu'en raison de leur faible masse, de leur taille, de leur luminosité et de leur température, ces dernières sont réputées accroître les possibilités de détecter, depuis la Terre, les biosignatures atmosphériques d'exoplanètes habitables.

Mission de repérage

Ce constat est à l'origine du programme SPECULOOS, qui a obtenu récemment une bourse de 2 millions d'euros de l'Union européenne. Conduit par Michaël Gillon, ce projet de recherche de l'ULg s'appuie sur l'installation prochaine de 2 nouveaux télescopes robotiques d'un mètre de diamètre sur le site de l'Observatoire européen austral (ESO), au Chili. L'objectif des astrophysiciens liégeois est de détecter non seulement des planètes telluriques de la taille de la Terre, qui seraient en transit au voisinage d'étoiles ultrafroides proches, et de déterminer leur fréquence, mais aussi de « mettre le doigt » sur des planètes plus petites encore.

Il s'agit donc d'une mission de pur repérage, au cours de laquelle les chercheurs espèrent faire une moisson de petites planètes potentiellement propices à l'éclosion de la vie, dont l'atmosphère sera étudiée ensuite avec des moyens techniques en cours d'élaboration. En particulier, le télescope spatial James Webb (JWST - 6,5 mètres de diamètre), qui devrait remplacer Hubble vers 2020, et l'European Extremely Large Telescope (40 mètres de diamètre), qui sera installé au Chili dans les années 2022-2023.

L'aveuglante lumière

Alors que la méthode des transits permet déjà de caractériser l'atmosphère des planètes, une méthode plus ambitieuse encore vise à obtenir de véritables images des systèmes planétaires, ce qui autoriserait une analyse directe de la lumière émise (ou réfléchi) par les planètes.

Ainsi que le souligne Olivier Absil, photographe directement les exoplanètes est une tâche particulièrement compliquée, qui peut être comparée à la détection depuis la Belgique d'une luciole volant autour du phare du port d'Athènes. La coronagraphie, dont l'objectif est d'arriver à s'affranchir du flux de lumière stellaire dans lequel est noyée la planète à découvrir, est une des techniques utilisées. « Des dispositifs spécifiques, appelés coronographes, doivent être placés sur les télescopes pour atténuer l'aveuglante lumière de l'étoile et révéler la faible lumière provenant des planètes qui l'entourent », explique Olivier Absil.

Le chercheur liégeois pilote un projet qui vient de se voir octroyer, lui aussi, une bourse de l'Union européenne (1,5 million d'euros). Baptisé VORTEX, il a pour ambition le développement d'un type de coronographe basé sur un effet de vortex optique. De quoi s'agit-il ? « Le vortex optique est une singularité dans le domaine optique, un endroit où la phase de la lumière n'est pas définie, indique Olivier Absil. Le but est de créer une espèce de trou noir optique en plaçant l'étoile dans l'axe de l'instrument, de manière telle que le vortex en annule le rayonnement. »

Super-Terres en transit

Les astrophysiciens de l'ULg ont encore un autre fer au feu : le projet CHEOPS, première mission de classe S de l'ESA - S pour « small »,

ce qui signifie en clair que le temps de préparation de la mission ne peut excéder 4 ans et que le budget qu'y consacre l'agence européenne est limité à 50 millions d'euros.

Placé au niveau belge sous la responsabilité scientifique de Michaël Gillon et de Valérie Van Grootel, physicienne stellaire chargée de recherches F.R.S.-FNRS, le projet CHEOPS fera appel à un télescope spatial de 33 cm de diamètre dont le lancement est prévu pour novembre 2017. La mission se centrera sur des exoplanètes précédemment découvertes par la technique des vitesses radiales et dont la masse est comprise entre celle de la Terre et celle d'Uranus, la plus petite des planètes géantes du système solaire.

L'objectif sera de débusquer de telles « super-Terres » qui transiteraient autour de leur étoile. « La technique des vitesses radiales nous donne accès à la masse de la planète, tandis que les données issues d'un transit nous renseignent sur son rayon, explique Valérie Van Grootel. La combinaison des deux informations nous permet de déterminer la densité de la planète et,

par là même, de recueillir des indications relatives à sa structure interne - gaz, roches, glace. »

In fine, la mission CHEOPS ambitionne donc de mieux comprendre les super-Terres. Il restera alors à caractériser leur atmosphère. Ce que devrait permettre de réaliser le futur télescope James Webb.

Philippe LAMBERT

(1) Il s'agit ici de traces métaboliques issues d'une biochimie comparable à celle qui régit la vie sur Terre. Selon certains astrobiologistes, d'autres formes de vie pourraient exister dans le cosmos.



Olivier Absil
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
Astrophysique et Géophysique, ULg
absil@astro.ulg.ac.be

Michaël Gillon
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
Astrophysique et Géophysique, ULg
michael.gillon@ulg.ac.be

Valérie Van Grootel
Chargée de recherches F.R.S.-FNRS
Institut d'astrophysique, ULg
valerie.vangrootel@ulg.ac.be



LE CHAÎNON MANQUANT

À l'heure actuelle, une dizaine d'exoplanètes seulement - la première en 2008 - ont livré leur image aux coronographes, et encore était-ce des planètes géantes orbitant relativement loin de leur étoile. En fait, les techniques coronographiques actuelles éprouvent des difficultés à « capturer » de petites planètes orbitant à proximité d'une étoile, dans une zone où il ne fait ni trop chaud ni trop froid, une « zone habitable » où de l'eau liquide pourrait être présente à la surface de la planète.

Olivier Absil et son équipe collaborent avec l'Université d'Uppsala, en Suède, au développement de vortex optiques de nouvelle génération dans le domaine infrarouge. Implantés sur les futurs télescopes géants, tel l'European Extremely Large Telescope, ou les télescopes spatiaux de demain, comme JWST, les coronographes basés sur la technique des vortex optiques pourraient constituer, une fois à pleine maturité, le chaînon manquant qui permettra de photographier de petites planètes telluriques et d'extraire d'éventuelles signatures de vie de l'analyse de leur atmosphère.



Dr Valérie Van Grootel, ULg



Le théorème de Bruss-Duerinckx, ou l'enveloppement des sociétés humaines



Trente ans de recherches trouvent leur aboutissement dans la publication d'un article qui pourrait faire date en probabilités⁽¹⁾. Cette recherche originale modélise le devenir des sociétés humaines selon des politiques différentes de répartition des ressources entre les humains. Dans leurs valeurs-limites, les paramètres du modèle correspondent à deux philosophies extrêmes: « priorité aux plus faibles », le communisme; « priorité aux plus forts », le libéralisme sauvage. Ces sociétés sont-elles stables? Dans quelles conditions? Et que révèle encore ce théorème?...

F.Thomas Bruss est professeur ordinaire de mathématiques en Faculté des Sciences à l'ULB; il est spécialisé en modélisation probabiliste de problèmes stratégiques; il garde aussi un grand intérêt aux « processus de ramification » (branching processes, son sujet de thèse). Mitia Duerinckx, qui vient de terminer son master, a été son élève en Bac 1-3. Ce qui suit est une description du modèle mathématique (dont est issu le théorème) en même temps qu'une brève histoire de sa création.

« Mon intérêt pour les questions de société date de mon assistantat à l'université de Namur (à l'époque les FUNDP) », raconte Thomas Bruss. « C'était l'époque de Solidarnosc et de la glasnost, et je réfléchissais aux questions de société posées par ces événements impressionnants. Les analyses politiques étaient si contradictoires que je me suis demandé s'il n'était pas possible de se mettre d'accord sur les hypothèses pour arriver à un théorème, donc à un consensus. Après tout, nous avons tous besoin de nous nourrir et d'assurer un avenir à nos enfants. Ce fut ma motivation première. »

Les prémisses

La modélisation repose sur deux prémisses très simples, qui font consensus: tout être humain souhaite 1- survivre et assurer des possibilités de développement à sa descendance, et 2- monter de niveau socio-économique (les rares exceptions à ces prémisses n'influencent pas l'avenir), et ceci quelle que soit la société dans laquelle il vit.

Le modèle étudie, avec les outils de la probabilité, la chance de survie desdites sociétés en termes d'évolution de la natalité, de la productivité, de la consommation et de la politique de distribution des richesses.

Si la population diminue (par exemple, trop de pauvres ne peuvent plus assurer leur survie, certains meurent ou émigrent), la société va vers son extinction prévisible. Si la population augmente, sa durée de vie sera plus longue, même si des facteurs extra-économiques vont vite interférer, comme la raréfaction des richesses, l'évolution de la productivité, ou les migrations humaines. Mais précisément, bien que tous ces facteurs interagissent, le modèle examine la robustesse des sociétés dans n'importe quelles circonstances. Ce qui compte, c'est uniquement comment la politique de répartition des richesses (qu'il y en ait peu ou beaucoup) influence la durée de vie de toute société.

Theorem 4.13 (Envelopment theorem). Assume that $m(1 - F(\theta)) \neq 1$ if $r \leq m\mu$. Then,

$$P \left[\lim_{n \rightarrow \infty} S_n(L) \leq \lim_{n \rightarrow \infty} \Gamma_n(L) \leq \lim_{n \rightarrow \infty} W_n(L) \right] \xrightarrow{L \rightarrow \infty} 1.$$

Moreover, $q_w = 1 \Rightarrow q_r = 1 \Rightarrow q_s = 1$.

Proof. See Section 6.7. (The same result holds in the multiparameter case.)



TYPES DE RAISONNEMENTS SUSCITÉS PAR LE MODÈLE

Trois remarques heuristiques. Certes, les sociétés sont complexes et non réductibles aux seuls aspects de répartition des richesses. Mais il semble justifié d'en construire une modélisation mathématique simplifiée et d'examiner les conséquences de ce point de vue.

Ensuite, le modèle ne prend pas en compte les idéologies des sociétés de façon explicite, mais implicitement. Ainsi, des sociétés totalitaires extrêmes comme celle des nazis ou d'autres dictatures restent économiquement caractérisables par une certaine politique de répartition des ressources (laquelle n'est effectivement pas indépendantes des idéologies), mais l'étude n'examine les viabilités que du point de vue des paramètres et politique de répartition des ressources.

Enfin, si la viabilité des sociétés n'est pas seulement déterminée par des considérations de répartition des richesses, aucune, semble-t-il, ne pourrait en faire l'économie.

« Ce problème m'est toujours resté en tête », poursuit Bruss. « J'ai progressé en publiant en 1991 à UCLA avec J. Robertson un article purement mathématique qui me donna les outils pour aller plus loin. D'autres progrès importants furent réalisés à l'ULB au début des années 2000.

En 2011, j'en ai parlé à Mitia Duerinckx — nous nous étions rapprochés au concours international de mathématiques de 2011 en Bulgarie — et Mitia voulait tant en savoir plus! Nous nous sommes bien motivés l'un l'autre et avons investi beaucoup d'efforts pour compléter les résultats. »

Le modèle

D'un côté, la société partage au maximum les ressources entre le plus grand nombre (société collectiviste, soit la « priorité aux plus faibles »). Tout est fait pour satisfaire la prémisse 1 : meilleure chance de vivre du plus grand nombre — mais standard de vie assez bas, ce qui heurte la prémisse 2.

De l'autre, tout se règle par l'intervention spontanée de la main du marché (société individualiste, soit la « priorité aux plus forts »). La prémisse 2 est pleinement satisfaite: grands standards de vie pour un petit nombre — les autres peuvent émigrer ou mourir, en contresens de la prémisse 1.

Donc communisme strict versus capitalisme sauvage. Les configurations intermédiaires renvoient au mercantilisme, à la social-démocratie, au capitalisme régulé, aux sociétés libérales européennes...

« Le modèle en cours d'élaboration montrait que chacun de ces deux types de société suit une certaine trajectoire dans l'espace des possibles et que les deux trajectoires prises ensemble, dessinent, "cadrent" (à la longue, elles ne se croisent pas) un espace évolutif », poursuit Thomas Bruss. « Pour être un modèle au sens scientifique, celui-ci doit aussi être prédictif. La question se posait alors de savoir si cet espace peut mathématiquement être "débordé" vers l'extérieur par des systèmes économiques intermédiaires (autrement dit, s'il couvre tout le champ des devenir possibles de toutes les sociétés "initiales"). »

Et c'est ici que tomba la belle surprise: le théorème de Bruss-Duerinckx prouve que les deux types de sociétés extrêmes émergent comme limites des évolutions possibles de tous les autres systèmes de répartition des richesses. Ces deux philosophies de répartition définissent ainsi l'enveloppe, ou mieux, l'enveloppement, de tous les types d'organisation économique, d'où le nom du théorème « d'enveloppement des sociétés humaines ».

Il est à noter que malgré le fait que le modèle ne favorise a priori aucun choix d'un système particulier, le capitalisme et le communisme en surgissent, purement mathématiquement, comme étant en effet « extrêmes » (au sens du modèle mathématique et au sens économique), confirmant ainsi l'intuition que ces deux philosophies sociales sont les plus opposées possibles. Et ceci ne résulte que de l'application des valeurs critiques aux paramètres du modèle.

Donc, aucune société ne peut s'échapper, à la longue, de cet espace évolutif. C'est déjà une affirmation très forte. Mais que révèle encore le modèle? T. Bruss: « D'abord, que ces sociétés "extrêmes" sont instables. Des forces autorégulatrices (donc indépendantes des forces extérieures toujours à l'œuvre dans la réalité) les conduisent à s'en éloigner vers l'intérieur de cet espace.

• Dans la société capitaliste non régulée, ceux qui ont le niveau de vie le plus élevé possible restent entre eux. Alors les pauvres meurent ou partent. S'ils sont nombreux à quitter le pays avec leur force de travail, la production et les ressources à répartir diminuent, jusqu'à affecter les riches. Or, ces derniers ne travaillent généralement pas dans les mines... La probabilité de survie de cette société diminue.

• Le modèle révèle que la société communiste, si sa productivité restait constante, aurait le meilleur taux de survie que toutes les autres! Mais l'histoire a montré que cette condition n'est pas nécessairement remplie...

• L'Allemagne, « ce meilleur élève économique de l'Europe » est en fait très mal avec son indice moyen de fécondité (moyen sur 5 ans) de 1,38 par femme^(*). La population ne se renouvelle pas, elle est en grand danger. L'immigration ne peut pas vraiment compenser car les arrivants ont moins de ressources, ce qui fait baisser la productivité relative et amplifie le problème.

Concernant la natalité et ses conséquences, la Belgique est beaucoup mieux placée (indice moyen 1,82), et la France « en si mauvaise posture » est très très bien avec son indice toujours au-dessus de 2!

(*) Source: Eurostat, oct. 2013.
http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/population/data/main_tables



Pr F. Thomas Bruss, ULB



Mitia Duerinckx, doctorant ULB

Ensuite, que dans cet espace, la plupart des sociétés suivent une trajectoire qui oscille entre ces deux extrêmes.

Ce sont les deux points essentiels, en plus de la preuve de l'enveloppement. Enfin, en un mot, le modèle permet de calculer les paramètres critiques de survie qui lient natalité, productivité, consommation et niveau de vie. »

L'avenir

L'article (de 49 pages, c'est exceptionnellement long), paraît dans la meilleure revue à comité de lecture (sur une vingtaine) que compte le domaine des probabilités appliquées.

Extensions étonnantes de cette découverte : on constate que l'humanité a déjà testé ces deux limites. Mais surtout, ce modèle probabiliste simple (c'est la démonstration qui ne l'est pas!) offre des outils de pensée socio-économiques. Il peut apporter du grain à moudre aux sciences économiques (Marx ou Lénine, Smith ou Keynes...), à la

prospective, la sociologie, l'histoire. Ce résultat devrait aussi interpellier les acteurs engagés dans la société, les économistes... jusqu'au monde politique, puisque ce dernier influence justement, par son intervention, la répartition des ressources.

Le théorème commence à susciter la discussion, surtout chez les probabilistes. On attend les réactions des économistes!

Alexandre Wajnberg

(1) Bruss, F. Thomas; Duerinckx, Mitia (2014). « Resource-dependent branching processes and the envelope of societies ». *Annals of Applied Probability*, 2014. (Déjà en ligne dans « Future papers ».)

« Ce qui compte, c'est uniquement comment la politique de répartition des richesses (qu'il y en ait peu ou beaucoup) influence la durée de vie de toute société. »



Mitia Duerinckx
Dép. de Mathématique & ISRO, ULB
mduerinckx@ulb.ac.be

Thomas Bruss
Dép. de Mathématique & ISRO, ULB
tbruss@ulb.ac.be

Dans la noirceur permanente des fonds abyssaux, il existe une vie insoupçonnée pour laquelle la lumière joue un rôle fondamental. Entre 200 et 1000 m de profondeur, ce qu'on appelle la zone mésopélagique, la grande majorité des êtres vivants utilisent la lumière pour capturer une proie, éviter leurs prédateurs ou se reproduire. Les différentes stratégies correspondent à la combinaison d'une double évolution adaptative : celle du comportement et celle d'une chimie bien particulière, la bioluminescence. Rencontre avec Jérôme Mallefet, chercheur qualifié FNRS et Julien Claes, Chargé de recherches FNRS, tous deux du Laboratoire de Biologie Marine de l'UCL...



Bioluminescence : lorsque les requins jouent avec la lumière...

Produire de la lumière par les organismes vivants est possible selon divers mécanismes. Un de ces mécanismes, la bioluminescence, implique une réaction chimique avec dissipation énergétique sous forme de lumière plutôt que sous forme de chaleur. « Deux systèmes différents ont été décrits jusqu'à présent. Soit la réaction s'opère entre un substrat (la luciférine) et une enzyme (la luciférase), soit elle fait intervenir une photoprotéine, capable de réagir par elle-même et de produire de la lumière », explique Jérôme Mallefet. La biolumines-

cence est fréquente dans le règne animal. On la connaît aussi chez certains champignons, des bactéries et le phytoplancton. C'est très certainement dans le fond des océans qu'elle s'est le plus développée. « On estime que 95% des êtres vivants sont bioluminescents en dessous de 200 m de profondeur », poursuit Julien Claes (voir encadré). Les requins bioluminescents étudiés par celui-ci correspondent à 10-12% des requins connus à ce jour.

L'étude de la bioluminescence des poissons en zone mésopélagique, aussi appelée « oligophotique » ou « crépusculaire », n'est pas évidente. « D'une part, il faut connaître l'endroit où vit l'animal que l'on veut étudier, et d'autre part le ramener vivant, ce qui constitue une difficulté supplémentaire » explique Jérôme Mallefet. Pour cela, les chercheurs disposent de différents dispositifs comme des chaluts de fond, des filets pélagiques, des palangres ou encore des cannes à pêche plus classiques. « Ces méthodes de pêche nous ont permis de capturer des requins dans les fjords norvégiens et les profondeurs du Sud-est asiatique (à Taiwan et aux îles japonaises d'Okinawa), parfois jusqu'à plus de 500 m de fond », continue Julien Claes. « Ces poissons ne possèdent pas de vessie

natatoire, ils sont donc moins sensibles aux variations de pression, ce qui permet de les ramener vivants en surface. Nous avons ainsi pu les étudier pendant plusieurs jours en aquarium. »

Comme Harry Potter...

Julien Claes s'intéresse particulièrement aux requins bioluminescents vivant dans la zone mésopélagique, qui sont de petite taille (pas plus de 50 cm en moyenne) et qui présentent des photophores⁽¹⁾ ventraux. Toute la question était alors de découvrir la fonction de tels organes. A la profondeur où vivent ces requins, la lumière solaire est encore capable de diffuser dans l'eau. En se plaçant sous un objet à cette profondeur, la silhouette de celui-ci se détache donc du fond clair généré par cette lumière. Le seul moyen pour disparaître est de générer une lumière d'une intensité équivalente. « C'est exactement ce que font ces requins. Ils utilisent leur bioluminescence pour imiter la lumière naturelle et être masqués à la vue de leurs prédateurs, un comportement appelé la contre-illumination. » Ces requins se revêtissent en somme d'une cape ventrale d'invisibilité. La recherche menée par Julien Claes et ses collègues est particulièrement intéressante, car, grâce à elle, on



LEXIQUE

1. **Photophore** : organe particulier constitué de cellules capables d'émettre de la lumière, les photocytes, ou contenant des bactéries bioluminescentes.
2. **Spéciation** : Processus de formation d'une ou plusieurs espèces nouvelles à partir d'une autre plus ancienne (in Dictionnaire de Biologie, Jacques Berthet, de Boeck 2006)
3. **Plus de lumière** : dernière phrase prononcée par Goethe
4. **ATP** : Adénosine 5'-TriPhosphate. Il s'agit du principal donneur de phosphate et d'énergie dans le métabolisme cellulaire.
5. **Femtomole** : 10^{-15} mole



Dr Julien Claes (gauche) & Dr Jérôme Mallefet (droite), UCL

a compris que ces différentes espèces de requins vivent dans des couches de lumière constante bien déterminées. Le chercheur a découvert que la densité des photophores présents sur la face ventrale d'un requin est différente suivant la profondeur à laquelle vit celui-ci.

« D'un point de vue évolutif, cela confirme que la bioluminescence est un élément très important de la spéciation⁽²⁾. Par ailleurs, en étant capables d'estimer les espèces que nous trouverons à telle ou telle profondeur, nous pourrions aider à leur conservation en évitant la mortalité importante de ces requins due aux prises involontaires par les pêcheurs commerciaux. »

Julien Claes a également découvert un mécanisme de contrôle hormonal de la luminescence chez ces requins, fait unique au sein des organismes bioluminescents. Un projet de recherche FRFC, entre des laboratoires de biologie marine de l'UCL (Pr J. Mallefet) et de Mons (Pr. P. Flamang), est en cours pour décrypter les mécanismes précis du contrôle hormonal, notamment l'implication potentielle d'une perception extraoculaire de la lumière produite par les photophores ventraux.

Par ailleurs, ces requins possèdent également des zones bioluminescentes sur les faces dorsales et latérales. Les chercheurs ont compris que les zones latérales étaient principalement visibles par les congénères et doivent donc servir de moyen de communication, pour la reproduction, par exemple. « Ces photophores sont présents chez les requins qui présentent le moins de risque d'être la proie de prédateurs. En effet, ce système de signalisation n'existe pas chez les espèces vivant plus haut dans la colonne d'eau et qui ont concentré les photophores sur leur face ventrale pour se cacher. »

Mehr licht...⁽³⁾

Toutefois, l'émission de lumière sur la face dorsale de ces poissons constituait un véritable mystère. En effet, ceci semble en parfaite contradiction avec le système de contre-illumination ventrale. Ainsi, en regardant le poisson du dessus et si ce dernier émet une lumière, il brillera et se signalera aux prédateurs. Les recherches de Julien Claes et ses collaborateurs ont permis d'élucider la fonction de ces photophores situés sur les nageoires dorsales: « ils constituent un signal d'alerte pour les éventuels prédateurs, les prévenant de la présence d'épines défensives situées devant ces nageoires. Il s'agit donc encore une fois d'un système de protection. » Il est

important de préciser que tout ceci n'avait auparavant jamais été décrit et constitue une contribution majeure à la compréhension des écosystèmes profonds.

Les applications de la bioluminescence en biotechnologie sont nombreuses. Rappelons qu'Osamu Shimomura a reçu le prix Nobel de Chimie 2008 pour la caractérisation, en 1962, de la Green Fluorescent Protein (GFP). Cette molécule, issue d'une méduse bioluminescente, est largement utilisée aujourd'hui, notamment en génétique et en biochimie. « La bioluminescence permet également de réaliser des mesures d'éléments présents sous forme de traces, et notamment de l'ATP⁽⁴⁾, ce qu'on appelle l'ATPmétrie. En effet, nous pouvons mesurer la lumière au photon près, et donc de l'ordre de la femtomole⁽⁵⁾ d'ATP », précise Julien Claes. Actuellement, aucune équipe dans le monde n'a pu révéler le mécanisme chimique sous-tendant la bioluminescence de ces requins. « Nous sommes devant un mystère qui reste à élucider. Ceci fait l'objet de mes travaux actuellement, mais il faut du temps. Nous sommes potentiellement face à un nouveau système puisqu'il ne ressemble à aucun autre, d'où l'importance d'une recherche fondamentale à ce sujet », poursuit le biologiste.

Recherche tentaculaire...

En outre, des recherches sont en cours afin de mieux comprendre les systèmes qui régulent les émissions de lumière chez d'autres organismes bioluminescents de la zone mésopélagique. Les photophores de certains céphalopodes montrent en effet des similitudes structurelles avec ceux des requins, pourtant très éloignés d'un point de vue phylogénétique. « Une analyse comparative est intéressante et on pourrait découvrir des points de convergence. » Les prochaines étapes concerneront la caractérisation de ces photophores, mais il s'agira aussi de mieux étudier les denticules, sorte d'écaillures pla-coïdes recouvrant les requins, qui pourraient jouer un rôle dans la diffusion de la biolu-

minescence. « Il pourrait s'agir de lentilles ou de filtres spectraux. Nous participons aussi par nos recherches à faire la lumière sur l'histoire évolutive des requins bioluminescents. » On comprend donc bien le très grand intérêt d'une telle recherche non seulement pour mieux comprendre la biologie de ces requins, mais aussi, de manière plus large encore, afin d'acquérir une meilleure connaissance de cette immense zone mésopélagique et de la vie qu'elle recèle. Enfin, on l'aura compris, les recherches sur la bioluminescence « requine » en sont encore à leurs balbutiements. Avant d'y voir une quelconque applicabilité, il est indispensable de laisser

le temps aux chercheurs de chercher et d'imaginer des solutions pour un mystère qui paraît difficile à percer. « L'imagination est plus importante que la connaissance. La connaissance est limitée alors que l'imagination englobe le monde entier, stimule le progrès, suscite l'évolution », disait Albert Einstein.

Pierre Dewaele

- Julien M. Claes et al. Iso-luminance counter-illumination drove bioluminescent shark radiation Scientific Reports 4, Article number: 4328 <http://www.nature.com/srep/2014/140310/srep04328/full/srep04328.html>
- Julien M. Claes et al. A deepwater fish with 'lightsabers' – dorsal spine-associated luminescence in a counterilluminating lanternshark Scientific Reports 3, Article number: 1308 <http://www.nature.com/srep/2013/130221/srep01308/full/srep01308.html>



Julien Claes
Chargé de recherche F.R.S.-FNRS
Biologie marine,
julien.m.claes@uclouvain.be

Jérôme Mallefet
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
Biologie marine,
jerome.mallefet@uclouvain.be



EMETTRE DE LA LUMIÈRE

Les animaux bioluminescents possèdent soit leur système propre de production lumineuse soit des symbiotes bactériens capables de générer de la lumière de manière permanente. « Dans ce cas, il est important que l'animal trouve des mécanismes permettant de réguler l'émission lumineuse de ces bactéries ou à tout le moins de pouvoir occulter cette émission au moment opportun », expliquent les deux biologistes. Chez de rares organismes, des photophores intrinsèques cohabitent avec des photophores bactériens. L'exemple le plus frappant est celui de certains poissons-pêcheurs de l'ordre des Lophiiformes qui possèdent un leurre attaché à la première nageoire dorsale, l'illidium, contenant des bactéries, ainsi qu'un système de bioluminescence propre en dessous de la bouche. Si le leurre est clairement destiné à attirer des proies, le rôle de l'autre zone de bioluminescence est encore sujet à discussion. Il s'agit probablement d'un système de communication entre congénères. Il faut dire qu'à certaines profondeurs la bioluminescence peut se voir à des centaines de mètres...





Pr Jean-Pierre Brion, ULB



Pr Stéphane Schurmans, ULg

Une enzyme à garder en tête contre la maladie d'Alzheimer

L'enzyme ITPKB n'est pas responsable de l'apparition de la maladie d'Alzheimer mais entraîne une aggravation des dépôts amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires lorsqu'elle est surexprimée chez des souris modèles. Les équipes des Professeurs Stéphane Schurmans (ULg) et Jean-Pierre Brion (ULB) ont combiné leurs expertises pour comprendre le rôle de cette enzyme dans la maladie d'Alzheimer.

Déclin progressif des capacités mentales entraînant des troubles de la mémoire, de la pensée, de l'attention ou encore du langage, la démence est l'une des principales causes de perte d'autonomie chez les personnes âgées. Il existe différentes formes de démence mais la plus fréquente, de loin, est celle découlant de la maladie d'Alzheimer. Elle représente 50 à 70% des démences. « En Belgique, on compte 150.000 à 175.000 personnes atteintes de cette maladie. De façon générale on estime que 5% de la population âgée de plus de 65 ans est touchée par une forme de démence. Et ce chiffre monte à 30% lorsqu'on parle de la population des plus de 80 ans ! », explique le Professeur Jean-Pierre Brion, directeur du Laboratoire d'Histologie générale, de Neuroanatomie et de Neuropathologie de l'Université Libre de Bruxelles (ULB). Au-delà de l'inévitable douleur de voir la personnalité d'un proche disparaître petit à petit, cette maladie neurodégénérative entraîne aussi une prise en charge nécessitant beaucoup de temps et entraînant de nombreux frais directs et indirects de soins de santé. Les répercussions économiques de la maladie d'Alzheimer lui valent la place d'une des pathologies

les plus coûteuses pour la société dans les pays développés.

Au-delà des symptômes, traiter les causes de la maladie

Les traitements de la maladie d'Alzheimer actuellement disponibles sont des traitements symptomatiques uniquement. Ils permettent de réduire partiellement et transitoirement les signes de la maladie mais n'agissent pas sur les causes de celle-ci. « Il y a donc un besoin criant de trouver un traitement s'attaquant plus directement aux causes de la maladie », indique le Professeur Brion.

Des lésions de deux types sont observées dans les tissus cérébraux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Les premières, également appelées plaques séniles, sont formées suite au dépôt de peptides beta-amyloïdes à l'extérieur des neurones et entre ceux-ci. Le peptide beta-amyloïde exerce un effet toxique en empêchant la bonne communication de l'information nerveuse d'un neurone à l'autre. Les dégénérescences neurofibrillaires, quant à

elles, se situent à l'intérieur des neurones et consistent en amas de filaments anormaux (« PHF », paired helical filaments). Le Prof. Brion a démontré que ces inclusions sont composées d'une protéine associée aux microtubules, la protéine TAU. Ces protéines TAU présentent une hyperphosphorylation anormale dans la maladie d'Alzheimer. Les microtubules sont le système de transport des nutriments, organites et autres composants essentiels des neurones. Les protéines TAU permettent entre autres de stabiliser la structure des microtubules afin qu'ils puissent assurer cette fonction de transport dans les neurones. Les modifications pathologiques des protéines TAU (hyperphosphorylation, formation d'oligomères toxiques, aggrégation) engendrent donc notamment des problèmes de circulations des éléments nécessaires à la survie des cellules nerveuses. « La majorité des recherches menées aujourd'hui pour trouver un traitement contre la maladie d'Alzheimer tentent soit de diminuer la formation du peptide beta-amyloïde et des dépôts amyloïdes, soit d'empêcher les modifications pathologiques des protéines TAU », précise le Professeur Brion.

La double casquette de l'enzyme ITPKB

Le Professeur Stéphane Schurmans, directeur du Laboratoire de Génétique fonctionnelle du GIGA de l'Université de Liège (ULg) et Directeur de recherches F.R.S.-FNRS honoraire, est spécialisé dans la production de souris de laboratoire knock-out, c'est-à-dire chez lesquelles un gène particulier est inactivé. En 2003, celui-ci obtient les premières souris knock-out pour le gène ITPKB (Inositol 1,4,5 Triphosphate 3-Kinase B) et découvre que ces rongeurs présentent des altérations au niveau de diverses cellules immunitaires. « Ces résultats démontraient l'importance du rôle de l'enzyme ITPKB dans le système hématopoïétique et dans le système immunitaire », indique le chercheur. Depuis lors, les souris knock-out pour ITPKB ont, en toute logique, servi à l'étude de la fonction de l'enzyme ITPKB au sein de ces systèmes biologiques. Quel rapport avec la maladie d'Alzheimer ? En 2006, une étude suédoise révèle que les échantillons de tissus prélevés lors de biopsies chez des patients atteints de cette maladie contiennent une quantité particulièrement élevée d'ARN messager d'ITPKB ! À la lecture de ces résultats, bien décidé à creuser le



50 à 70%
des démences découlent
de la maladie d'Alzheimer

« Il y a un besoin criant de trouver un traitement s'attaquant plus directement aux causes de la maladie. »

rôle d'ITPKB dans la maladie d'Alzheimer, Stéphane Schurmans contacte Jean-Pierre Brion et Virginie Stygelbout, doctorante, afin de combiner leurs expertises respectives. « La première étape de cette collaboration visait à vérifier si les niveaux élevés d'ARN messager d'ITPKB coïncidaient avec une présence accrue de protéines ITPKB dans le cortex des patients » explique le Professeur Schurmans. Cette hypothèse vérifiée grâce aux échantillons disponibles au laboratoire du Professeur Brion, les scientifiques ont ensuite voulu savoir où était localisée ITPKB dans ces tissus humains. « Les analyses de distribution de la protéine ITPKB ont montré qu'il y a une accumulation de celle-ci au

niveau des plaques amyloïdes », révèle le Professeur Jean-Pierre Brion. Plus précisément, la protéine ITPKB se trouve en quantité élevée au niveau des prolongements des neurones qui entourent les plaques séniles. « Or ces neurones sont fortement suspectés de sécréter les peptides amyloïdes », ajoute le Professeur Schurmans.

La surexpression d'ITPKB, facteur aggravant mais non déclencheur

Les observations effectuées par les chercheurs à partir des échantillons humains les décidèrent à poursuivre leurs investigations in vitro au moyen de modèles de cultures cellulaires et in vivo avec des modèles animaux. Les différentes expériences menées notamment avec des souris transgéniques surexprimant ITPKB et/ou présentant les lésions types de la maladie d'Alzheimer menèrent les scientifiques aux conclusions qu'ils ont publiées dans la prestigieuse revue *Brain*⁽¹⁾. « La surexpression d'ITPKB ne fait pas apparaître la maladie d'Alzheimer mais elle aggrave les lésions chez les souris atteintes de cette maladie. Ceci suggère que cette enzyme ne joue probablement pas un rôle majeur dans la maladie mais qu'elle a peut-être un rôle de régulation », reprennent les chercheurs. « Elle entraîne une augmentation de la production des peptides amyloïdes - et donc des dépôts amyloïdes - et une hyperphosphorylation de la protéine TAU », précisent les scientifiques. La surexpression de

la protéine ITPKB aurait donc un effet sur les deux protéines clés de la maladie d'Alzheimer ! Cette enzyme pourrait donc constituer une piste intéressante pour faire d'une pierre deux coups : en inhibant ITPKB, pourrait-il être possible de réduire les deux types de lésions générées par cette maladie neurodégénérative ? À ce stade, cette question reste en suspens et de nouvelles expériences seront nécessaires avant de pouvoir, peut-être, un jour y répondre.

Tester l'effet d'un inhibiteur

Le rôle d'ITPKB est de transformer l'inositol triphosphate (IP3) en inositol tetrakisphosphate (IP4). Lorsqu'une version mutée, inactive, d'ITPKB est surexprimée chez des souris modèles de la maladie d'Alzheimer, aucune aggravation de la maladie n'a été observée chez les rongeurs. « C'est donc l'IP4, le produit de la réaction que catalyse cette enzyme, qui importe. Reste donc à savoir comment IP4 accentue les caractéristiques de la maladie d'Alzheimer », explique le Professeur Schurmans. Mais avant cela les scientifiques aimeraient s'attaquer à 3 nouveaux volets de cette recherche dans un futur proche. « Nous voudrions comprendre pourquoi une minorité de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne présentent pas des niveaux accrus d'ITPKB dans leur cortex et hippocampe. Cela nous aidera à définir les facteurs génétiques qui mènent à la surexpression d'ITPKB », indique le Profes-

seur Schurmans. En outre, il est également important que les scientifiques vérifient si la surexpression de cette enzyme entraîne chez l'homme, comme chez la souris, une aggravation de la maladie. Enfin, des expériences préliminaires ont montré qu'un inhibiteur d'ITPKB permet de diminuer la production de peptides amyloïdes par des neurones en culture. « Si nous parvenons à obtenir une grande quantité d'un inhibiteur d'ITPKB, nous pourrions voir l'effet qu'il engendre chez des souris modèles de la maladie d'Alzheimer », précise le Professeur Schurmans.

Récemment mis au jour, le rôle d'ITPKB dans la maladie d'Alzheimer doit encore être spécifié avant que cette enzyme puisse peut-être un jour être reconnue comme une cible thérapeutique sérieuse pour atténuer cette maladie ou en retarder le développement.

Audrey Binet

(1) V. Stygelbout, K. Leroy, V. Pouillon, K. Ando, E. D'Amico, Y. Jia, H. R. Luo, C. Duyckaerts, C. Erneux, S. Schurmans and J.-P. Brion. Inositol trisphosphate 3-kinase B is increased in human Alzheimer brain and exacerbates mouse Alzheimer pathology. *Brain*. 2014 Jan 8.



Jean-Pierre Brion
Histologie génétique et
neuropathologie, ULB
jpbri@ulb.ac.be

Stéphane Schurmans
Directeur de recherches honoraire
F.R.S.-FNRS
Génétique fonctionnelle,
sschurmans@ulb.ac.be



Les protons, acteurs clés du transport membranaire

Pour transporter des molécules de part et d'autre de la membrane cellulaire, les protéines membranaires doivent changer de conformation. Dans une étude publiée dans Nature Chemical Biology, Cédric Govaerts et son équipe révèlent que le passage de protons au travers de LmrP, un transporteur modèle, régit ce changement de conformation. Un phénomène qui pourrait bien être largement répandu chez ce type de protéines...

Les cellules sont délimitées par une membrane, appelée membrane plasmique. Celle-ci est composée d'une bicouche lipidique et, outre son rôle de barrière physique, assume diverses fonctions d'adhérence, de communication intercellulaire ou encore de transport dans et hors de la cellule. Pour ce faire, la bicouche lipidique n'agit pas seule, elle est équipée de protéines membranaires.

Les protéines membranaires représentent plus de 25% des protéines codées par notre génome et sont essentielles à la survie des cellules. Parmi ces protéines certaines sont spécifiquement en charge de recevoir et transmettre un signal, ce sont les récepteurs, d'autres encore sont responsables du transport de molécules à travers la membrane plasmique, et portent dès lors le nom de transporteurs.

Cédric Govaerts, Chercheur Qualifié F.R.S.-FNRS au sein du laboratoire Structure et

Fonction des Membranes Biologiques (SFMB) de l'Université Libre de Bruxelles (ULB) s'intéresse aux mécanismes moléculaires impliqués dans les processus liés aux protéines membranaires. Trois grands axes de recherche occupent le chercheur : l'étude des transporteurs multidrogues, des récepteurs couplés aux protéines G et la recherche d'approches thérapeutiques contre la mucoviscidose (voir encadré).

Les transporteurs multidrogues, une singularité de la nature

Dans le cadre de ses travaux sur les transporteurs multidrogues, Cédric Govaerts et son équipe ont récemment découvert un mécanisme insoupçonné. Celui-ci régit le changement de conformation d'un transporteur, ce qui est la clé du processus de transport. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans la revue Nature Chemical Biology⁽¹⁾. « Les transporteurs multi-

drogues sont des singularités de la nature puisqu'ils sont capables de reconnaître et de rejeter une large gamme de molécules différentes. Or, de manière générale, la plupart des transporteurs ont évolué de sorte de reconnaître spécifiquement une seule molécule. Cela leur a permis d'optimiser leur fonction par rapport à un besoin physiologique ou métabolique des cellules », explique Cédric Govaerts. L'objectif de ce dernier est de comprendre d'une part comment un seul transporteur peut reconnaître et rejeter une grande diversité d'antibiotiques et de molécules toxiques et d'autre part comment ces protéines membranaires utilisent les sources d'énergie afin d'effectuer le transport de molécules. De cet objectif de recherche fondamentale pourrait découler, à long terme, de nouvelles pistes pour lutter contre la résistance des bactéries aux antibiotiques. En effet, un des mécanismes de résistance développé par ces microorganismes se base

sur le rejet d'agents antibiotiques hors de la cellule via ces transporteurs multidrogues.

Une vision dynamique des protéines

Le modèle d'étude de Cédric Govaerts est le transporteur LmrP que l'on retrouve chez la bactérie *Lactococcus lactis*. « LmrP a toutes les caractéristiques fonctionnelles de transporteurs multidrogues impliqués dans des résistances aux antibiotiques », précise le scientifique. Pour étudier les bases moléculaires à l'origine du changement de conformation des protéines membranaires, le chercheur ne pouvait se contenter d'une simple description atomique de LmrP. « Les protéines ne sont pas figées, elles existent sous différentes formes et pour savoir ce qui régit le passage d'une forme à l'autre, il faut avoir une vision dynamique de ce processus, et il est aujourd'hui clair que la fonction d'une protéine telle un transporteur est directement liée à sa dynamique »,

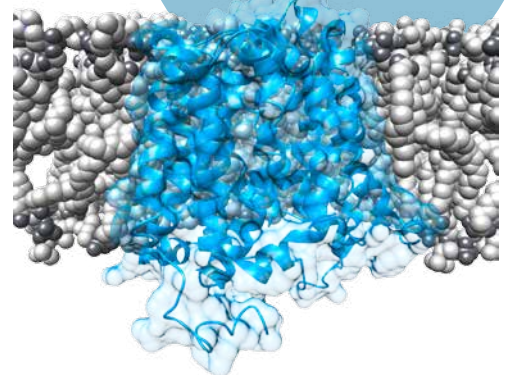


CIBLER L'ORIGINE MOLÉCULAIRE DE LA MUCOVISCIDOSE

Maladie génétique létale la plus commune dans les pays occidentaux, la mucoviscidose touche une naissance sur 2 500. Elle est due à une mutation de la protéine CFTR qui régule l'équilibre osmotique en transportant les ions chlore de part et d'autre de la membrane plasmique des cellules épithéliales, notamment au niveau des bronches. Cette mutation entraîne la déstabilisation thermodynamique du canal ionique CFTR et l'empêche d'atteindre la membrane plasmique et donc de s'y fixer ! Résultat : « L'équilibre osmotique est perturbé et il n'y a pas assez d'eau à la surface des cellules. Cette mauvaise hydratation provoque une accumulation de mucus dans les bronches », explique Cédric Govaerts. Dans un contexte « normal », ce mucus a l'avantage de constituer une barrière de protection contre les bactéries, poussières et autres éléments extérieurs inhalés lors de la respiration. « Mais si ce mucus s'accumule, il offre un environnement propice à la prolifération des bactéries. S'ensuit alors des infections pulmonaires et de graves problèmes respiratoires », poursuit le chercheur. Ce dernier a décidé de s'attaquer directement à l'origine moléculaire de la maladie. Pour y parvenir, le scientifique a recours à la technologie des nanobodies développée par des chercheurs de la VUB. « Il s'agit d'anticorps obtenu chez le lama, plus petits, plus stables et plus faciles à développer que des anticorps classiques. Ils sont notamment déjà utilisés pour de nouveaux traitements contre le cancer ou la thrombose par exemple », précise Cédric Govaerts. Ce dernier travaille à développer des nanobodies spécifiques pour stabiliser CFTR. Ce projet, lancé il y a deux ans, décolle à l'heure actuelle puisque une série de nanobodies candidats sont maintenant disponibles et prêts à être testés.

1/2500
naissance touchée
par la mucoviscidose

Protéine de membrane



indique Cédric Govaerts. « La cristallographie à rayon X permet d'obtenir une image instantanée de la protéine. Dans la présente étude, nous avons utilisé une technique complémentaire qui permet de visualiser les mouvements des protéines », poursuit le chercheur. La technique DEER (Double Electron Electron Resonance) permet en effet de mesurer avec une haute précision des changements de distances entre deux points à l'intérieur de la protéine. Elle donne ainsi des indications sur la façon dont ces deux points évoluent l'un par rapport à l'autre au gré du changement de la conformation de LmrP. « En travaillant avec une série de paires de distances, on peut obtenir une cartographie des conformations d'une protéine », reprend Cédric Govaerts.

Quand le proton déclenche le mouvement des protéines

C'est grâce à cette technique de pointe que le chercheur a pu montrer que c'est le passage d'un proton à travers le transporteur LmrP qui change la conformation de cette protéine. « Il existe un gradient de proton entre l'extérieur et l'intérieur des cellules. Beaucoup de systèmes de transport utilisent ce gradient électrochimique comme source d'énergie mais personne ne s'était encore aperçu qu'il existe un lien direct entre cette source d'énergie et la change-

ment de conformation de protéines membranaires », explique Cédric Govaerts. « Cela peut paraître logique mais pourtant il n'est pas du tout évident que la source d'énergie entraîne directement le mouvement de la protéine. Ici c'est réellement le proton lui-même qui entraîne le mouvement de la protéine ». La découverte de ce lien direct entre la source d'énergie de la protéine et sa capacité à se réarranger physiquement pourrait avoir des conséquences importantes puisqu'il pourrait s'agir d'un phénomène beaucoup plus général, pas uniquement lié au transporteur LmrP. « Vu la fonction essentielle des transporteurs au niveau de la cellule, comprendre leur fonctionnement est fondamental pour comprendre leur implication dans des physiopathologies » reprend Cédric Govaerts. En effet, des mutations au niveau des transporteurs peuvent perturber ce couplage avec la source énergétique et donc les rendre inactifs. Le métabolisme de la cellule peut alors être complètement déréglé.

Une relation intime entre la membrane et ses protéines

L'étape suivante sera de comprendre comment la fonction de ces transporteurs dépend également des interactions avec la membrane plasmique « Il y a peu, le monde scientifique s'est aperçu que la membrane

plasmique n'est pas qu'une simple séparation physique. Les interactions entre les différents lipides qui composent la membrane et les protéines qui y sont ancrées modulent la fonction de ces dernières », explique le chercheur. Cette relation intime entre composition de la membrane et fonction des protéines membranaires est également au cœur du travail mené par l'équipe de Cédric Govaerts sur des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR), une famille de récepteurs membranaires chez les mammifères « Nous avons pu montrer que lorsqu'on change la composition de la membrane plasmique, cela entraîne une modification de l'affinité des récepteurs pour leur ligand », révèle Cédric Govaerts. Ceci pourrait notamment expliquer pourquoi un même récepteur a une fonction différente selon le type de cellule sur lequel il est ancré et pourquoi certains médicaments sont plus efficaces sur un type cellulaire que sur un autre.

Si les trois axes de recherche de Cédric Govaerts sont certes distincts, ils sont néanmoins interconnectés.

Et pour preuve : « on observe le même genre de dépendance à la composition de la membrane pour la fonction du transporteur LmrP de la bactérie *Lactococcus lactis*. Ce phénomène de membrane actrice de la fonction des protéines membranaires serait donc relativement généralisé, de la bactérie à l'homme ! ». Enfin, en ce qui concerne la recherche d'approches thérapeutiques contre la mucoviscidose. Ce volet, beaucoup plus appliqué, touche également aux protéines membranaires puisque c'est une mutation de l'une d'entre elles qui est à l'origine de cette maladie létale (voir encadré).

Audrey Binet


(1) Matthieu Masureel, Chloé Martens, Richard A Stein, Smriti Mishra, Jean-Marie Ruysschaert, Hassane S Mchaourab & Cédric Govaerts. Protonation drives the conformational switch in the multidrug transporter LmrP. *Nature Chemical Biology* 10, 149–155 (2014) doi:10.1038/nchembio.1408



Cédric Govaerts
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
IRIBHM, ULB
cgovaerts@ulb.ac.be



Dr Cédric Govaerts, ULB



Empathie et manipulation : même combat ?

De manière assez logique, les personnes empathiques sont particulièrement douées pour se mettre à la place d'autrui et ainsi mieux déceler leurs émotions. Ce qui est plus étonnant, en revanche, c'est que les narcissiques manipulateurs soient également dotés de cette aptitude. Une alliée de poids pour arriver à leurs fins ?



NARCISSISME : TOUT SE JOUE DANS L'ENFANCE ?

Il est difficile d'établir le profil type des narcissiques et de déterminer ce qui amène au développement de ce trouble de la personnalité. Cependant, les chercheurs ont pu dégager deux éléments qui y contribuent : « On observe d'une part la surprotection et la survalorisation dans l'enfance. On ne renvoie à l'enfant qu'une image positive de lui. D'autre part, il y a la situation inverse : un enfant qui a souffert d'un abandon ou d'un rejet et qui se construit une fausse identité très assurée. Ce qui finalement ne fait que cacher un manque d'affection. »

Depuis plusieurs années déjà, les compétences émotionnelles sont au centre des préoccupations du Professeur Olivier Luminet, Maître de recherches FRS-FNRS à l'Institut de recherche en sciences psychologiques de l'Université catholique de Louvain. « Par compétences émotionnelles, comprenez la capacité à identifier ses propres émotions, à les comprendre et à les réguler. Mais pas uniquement. Cela vaut aussi pour les émotions d'autrui que certains arrivent à décoder et à comprendre presque aussi bien que les leurs », explique le chercheur. Ainsi, certaines personnes présentent un déficit d'émotions tandis que d'autres affichent d'excellentes compétences émotionnelles. Pourquoi cette différence d'un individu à l'autre ? Quels sont les mécanismes qui se cachent derrière ces compétences émotionnelles ? Pour

tenter d'y voir plus clair, Olivier Luminet s'est intéressé à ces compétences par un prisme particulier : celui de l'empathie et du narcissisme.

L'empathie, une vraie qualité humaine

« L'empathie est cette capacité qu'ont certaines personnes à se mettre à la place des autres, à comprendre et à ressentir certaines émotions de l'autre. Tout en gardant une certaine distance. Une personne empathique ne se laisse en effet pas gagner par les émotions des autres, elles ne les affectent ainsi pas personnellement. L'empathie est une vraie qualité humaine qui est très utile au quotidien : dans nos raisonnements, dans nos relations de tous les jours, au travail » explique le chercheur.



Pr Olivier Luminet, UCL

« En détectant des faiblesses, ils pourront plus facilement repérer leurs futures 'victimes' ».

Le narcissisme et ses différentes facettes

À l'inverse de l'empathique, le narcissique est lui beaucoup plus centré sur lui-même, son confort, sa situation, son plaisir. « Le narcissisme renvoie à l'évaluation que l'on fait de soi-même. Certains aspects renvoient à des dimensions fonctionnelles : il faut avoir une certaine dose d'estime de soi pour être bien. Il faut s'aimer un minimum. Le problème du narcissique est qu'il s'aime trop. Il a une trop grande estime de lui-même. Les narcissiques sont souvent des personnes très envieuses de la réussite des autres, elles veulent à tout prix avoir leur reconnaissance. Cette soif d'admiration et de succès en font d'ailleurs la plupart du temps des éternels insatisfaits. »

Reste qu'un narcissique n'est pas l'autre. Chaque narcissique développe à des degrés divers des caractéristiques en lien direct avec ce trouble de la personnalité, à savoir : l'assertivité, l'admiration - un peu, beaucoup, énormément-, le sentiment de supériorité, la manipulation. « La manipulation découle du besoin irrémédiable d'arri-

ver à ses fins pour avoir une haute estime de soi et être admiré ». Contrairement à ce que l'on pourrait penser, les narcissiques ne manipulent pas pour le plaisir d'avoir les autres sous leur coupe. Nombreux sont d'ailleurs ceux qui ne se rendent pas compte qu'ils sont manipulateurs.

« Aux premiers abords, les personnes narcissiques sont très appréciées, elles flattent les autres, elles les mettent sur un piédestal. Elles donnent vraiment l'impression de s'intéresser à eux. Mais elles ne le font pas « gratuitement », elles espèrent recevoir quelque chose en retour : être flattées à leur tour, admirées, remerciées. C'est donc sur le long terme que les problèmes se posent et que les impressions de manipulation se font ressentir. Au bout d'un moment, les personnes manipulées commencent à avoir l'impression d'avoir été utilisées comme un objet sans rien recevoir en retour. »

Les psychopathes sont dotés de compétences émotionnelles exacerbées

Finalement, en décryptant les compétences émotionnelles des personnes empathiques

et en analysant le schéma de manipulation des personnes narcissiques, n'y aurait-il pas la un point commun ? Les deux requièrent, en effet, une bonne compréhension de ce qui se passe dans la tête de l'autre. À des fins différentes, bien entendu. Une piste confirmée par Olivier Luminet et ses collègues de l'Université de Mons dans une précédente étude. « J'ai eu l'occasion de travailler auprès d'une population de personnes incarcérées avec un diagnostic de psychopathie avec Thierry Pham, professeur de psychologie à l'université de Mons. À l'occasion de ce travail, nous nous sommes rendus compte que dans la population psychopathe certaines caractéristiques des compétences émotionnelles sont élevées. Certains psychopathes sont, par exemple, doués pour détecter les émotions des autres. Une constatation qui a ouvert la voie pour l'exploration des faces sombres des compétences émotionnelles. »

Mieux détecter les émotions d'autrui

Suite à cette découverte, le Professeur Luminet s'est intéressé aux travaux sur le narcissisme menés par Sara Konrath à l'Université du Michigan. Avec elle, le Professeur Corneille (UCL) et le Professeur Bushman (Ohio State University), ils ont mis en balance l'empathie et le narcissisme. « Nous avons commencé par évaluer le degré d'empathie et de narcissisme d'un groupe d'étudiants puis d'un groupe tout venant à l'aide d'un questionnaire. Ensuite, nous leur avons fait passer deux tests différents », explique-t-il.

Test n°1

les volontaires devaient évaluer l'état émotionnel d'autres personnes sur base de photos montrant uniquement leurs yeux.

Test n°2

les volontaires devaient de nouveau évaluer l'état émotionnel d'autres personnes mais cette fois sur base de photos montrant des visages complets affichant des expressions émotionnelles différentes telles que la tristesse, la colère, la joie, l'anxiété, etc.

« Les résultats que nous avons obtenus pour l'empathie ont confirmé de précédents résultats. Plus les personnes sont empathiques, mieux elles détectent les émotions des autres sans même les



EN SAVOIR PLUS

« The relationship between narcissistic exploitativeness, dispositional empathy, and emotion recognition abilities », Konrath, S. H., Corneille, O., Bushman, B. J., & Luminet, O. (2014). *Journal of Nonverbal Behavior*, 38, 129-143.

connaître. Ce qui est plus novateur, c'est ce que nous avons observé chez certaines personnes narcissiques... À savoir qu'une des caractéristiques du narcissisme, la manipulation, s'accompagne de très bonnes compétences dans la détection des émotions des autres. Mais pas n'importe quelles émotions... Uniquement les émotions négatives. » Ils ne sont donc pas meilleurs pour repérer une personne particulièrement heureuse mais plutôt une personne qui doute ou qui est triste.

« Si les manipulateurs ne sont doués que pour les émotions négatives, il n'est donc pas uniquement question de compétences émotionnelles. On peut supposer une motivation particulière qui les pousse à être attentifs aux manifestations de détresse des autres. Le but en soi étant alors de pouvoir en profiter et en tirer parti. En détectant des faiblesses, ils pourront plus facilement repérer leurs futures « victimes » », conclut Olivier Luminet.

Elise Dubuisson



ALEXITHYMIE : QUAND LES COMPÉTENCES ÉMOTIONNELLES FONT DÉFAUT

Si les empathiques et les narcissiques semblent dotés de compétences émotionnelles particulièrement aiguës, on rencontre à l'inverse des personnes qui présentent peu de compétences émotionnelles. C'est ce qu'on appelle l'alexithymie. Un trait de personnalité qui se retrouve chez 10 à 15% de la population et qui s'accompagne d'une difficulté à identifier les états émotionnels et à les verbaliser.

DES CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ ?

Un sujet qui a également fait l'objet d'études menées par Olivier Luminet. L'alexithymie augmente le risque de développer des troubles psychologiques comme la dépression, les troubles de l'alimentation (anorexie et boulimie) ou encore les addictions, mais aussi des problèmes somatiques comme l'hypertension. Parmi les anorexiques et les boulimiques, on retrouve, par exemple, jusqu'à 60% de personnes alexithymiques.

PLUS D'INFOS :

« L'alexithymie – Comment le manque d'émotions peut affecter notre santé », O. Luminet, N. Vermeulen, & D. Grynberg, Éditions De Boeck, octobre 2013.



Olivier Luminet
Maître de recherches F.R.S.-FNRS,
Emotion, Cognition et Santé, UCL
olivier.luminet@uclouvain.be

Les ordinateurs, une aide précieuse pour les scientifiques



Dr Geoffroy Hautier, UCL

Grâce au screening par ordinateur, il est désormais possible d'identifier les matériaux les plus intéressants pour telle ou telle application. Une technique testée et approuvée par Geoffroy Hautier, Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS à l'Université catholique de Louvain. Celle-ci lui a en effet permis de mettre la main sur de nouveaux oxydes transparents conducteurs de type p. Explications.

Dans bien des domaines, la recherche scientifique s'apparente à la recherche d'une aiguille dans une botte de foin. Résultat : il faut de longues années de travail pour trouver ce que l'on cherche. Et si plutôt que de tester en laboratoire un gigantesque panel de molécules ou de matériaux, on s'aidait des ordinateurs pour déterminer celles et ceux qui s'avèreraient les plus intéressants ? Cette option baptisée « high-throughput » est celle choisie par Geoffroy Hautier, chercheur à l'Institut de la matière condensée et des nanosciences (UCL). « Les ordinateurs peuvent, plus rapidement que l'homme, résoudre les équations fondamentales de la physique et de cette manière, nous aider à estimer les propriétés des matériaux étudiés. Ces calculs nous évitent donc de lancer des recherches expérimentales sur des matériaux qui ne présentent pas les propriétés utiles à l'application à laquelle on s'intéresse. Au-delà de la recherche académique, ces calculs sont particulièrement intéressants dans le secteur industriel puisqu'ils peuvent accélérer la décision d'étudier plus en profondeur telle ou telle chimie ou composé », explique le chercheur.

Recherche matériaux transparents et conducteurs d'électricité...

Geoffroy Hautier s'est aidé de cette technique de screening à grande échelle pour identifier de nouveaux oxydes transparents conducteurs. Ces derniers sont utilisés dans de nombreuses technologies parce qu'ils ont le rare avantage d'être de bons conducteurs d'électricité et, en même temps, transparents. Ce sont, par exemple eux, qui composent les écrans tactiles de nos smartphones et tablettes mais aussi les cellules des panneaux photovoltaïques.

Pour être tout à fait précis, il existe deux types d'oxydes transparents conducteurs :

- Les oxydes transparents de type n dont la conductivité est assurée par les électrons
- Les oxydes transparents de type p dont la conductivité est assurée par l'absence d'électrons et donc par des « trous ».

À ce jour, il existe de nombreux oxydes transparents conducteurs de type n de très bonne qualité. Ce qui n'est, en revanche, pas le cas des oxydes transparents conducteurs de type p. La plupart de ceux qui sont



LES ORDINATEURS ONT AUSSI LEURS LIMITES

Si Geoffroy Hautier est convaincu de l'intérêt de la technique du high-throughput pour identifier les meilleurs matériaux potentiels pour telle ou telle application, il est également conscient de ses limites. « On ne pourra pas remplacer les chercheurs par des ordinateurs de sitôt ! Aussi utiles soient-ils, les ordinateurs ne permettent pas de tout calculer et ne fournissent que des approximations qui doivent être vérifiées expérimentalement. Par ailleurs, c'est l'expertise du chercheur qui permet de savoir par quel calcul commencer. »

commercialisés sont de piètre qualité. Ce qui limite le développement de nouvelles technologies comme les ordinateurs transparents ou qui empêche l'amélioration de certaines cellules photovoltaïques. Et pour cause, si certaines applications électroniques peuvent se contenter d'oxydes transparents conducteurs de type n, d'autres requièrent les deux types d'oxydes.

Zoom sur plus de 3000 oxydes

Bien décidé à découvrir des oxydes transparents conducteurs de type p de qualité, Geoffroy Hautier s'est lancé dans le screening de plus de 3000 oxydes transparents encore non étudiés pour leurs propriétés conductrices. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, il ne s'agit pas de laisser tourner un programme informatique pendant la nuit et de venir récolter le nom du meilleur candidat le matin. Il faut procéder par ordre pour éliminer petit à petit les candidats les moins intéressants et ce, grâce aux connaissances des chercheurs qui font tourner le programme !

1. La mobilité des porteurs de charge

« Dans le cas de nos oxydes transparents conducteurs de type p, nous nous sommes d'abord intéressés à la mobilité des porteurs de charge. Cette mobilité est un facteur essentiel pour obtenir des oxydes transparents conducteurs. En effet, si les porteurs de charge ne sont pas suffisamment mobiles, les oxydes transparents ne seront pas assez conducteurs d'électricité. » Après cette première étape, Geoffroy Hautier est passé de plus de 3000 oxydes potentiels à 30.

2. La transparence

Ensuite, c'est la transparence des matériaux qui a retenu l'attention des chercheurs. « Ce calcul prend beaucoup plus de temps que le calcul de la mobilité des porteurs de charge. D'où l'intérêt d'avoir préalablement réduit le nombre de matériaux à étudier. De manière générale, on commence toujours par les calculs qui prennent le moins de temps à réaliser pour terminer par les calculs plus complexes sur un nombre réduit de matériaux », précise Geoffroy Hautier. Une nouvelle analyse qui a réduit le nombre de candidats à une dizaine de matériaux.

3. Le défaut cristallin

Dernière ligne droite pour le chercheur de l'UCL : calculer le défaut cristallin des oxydes transparents conducteurs restant en lice. Cette mesure permet d'estimer la possibilité de doper le matériau. Et pour cause, pour qu'un oxyde transparent conducteur soit de bonne qualité, il faut qu'il puisse être dopé facilement. « Après ces trois étapes, nous avons identifié 4 ou 5 candidats très intéressants. »

À la clé, des oxydes jamais étudiés !

« D'ordinaire, dans le domaine des oxydes transparents conducteurs, on se contentait d'essayer d'améliorer les capacités de matériaux déjà utilisés. Les oxydes de cuivre, par exemple, ont fait leurs preuves il y a des années et les chercheurs se concentraient essentiellement sur eux. » Avec les limites que cela comporte puisqu'ils ne faisaient qu'améliorer un matériau de qualité limitée. Sorte d'emplâtre sur une jambe de bois.

Avec ses travaux, Geoffroy Hautier place des oxydes transparents conducteurs jamais étudiés pour ce type d'applications sous les projecteurs. « Certains de ces oxydes, comme un suboxyde de bore, affichent des performances qui laissent penser qu'ils seront 10 fois plus performants que leurs prédécesseurs. C'est très encourageant ! », s'enthousiasme le chercheur.

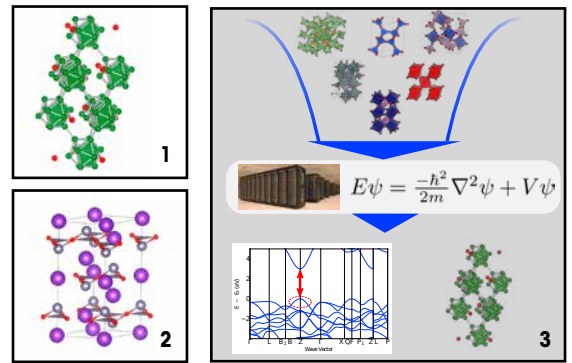
Des recettes de production

Cerise sur le gâteau : les données récoltées grâce à l'ordinateur ont permis de découvrir des règles qui pourront aider à la production de ce type d'oxydes transparents conducteurs. « Nous avons notamment constaté que les matériaux contenant de l'étain 2+ sont particulièrement enclins à former de très bons oxydes conducteurs de type p. Une telle règle ouvre sans aucun doute de nouvelles perspectives dans la traque d'oxydes transparents conducteurs de type p. »

Elise Dubuisson



Geoffroy Hautier
Chargé de recherches F.R.S.-FNRS
Sciences des matériaux, ULg
geoffroy.hautier@uclouvain.be



1 et 2 : structures cristallines de deux des matériaux identifiés.

3 : Montre l'idée du screening utilisant des ordinateurs et les lois fondamentales de la physique (équation de Schrödinger).



LE MATERIALS PROJECT

Geoffroy Hautier fait partie de l'équipe de chercheurs à l'initiative du « Materials project » dont le but n'est autre que de créer une grande base de données reprenant les résultats obtenus par tous les chercheurs qui pratiquent le high-throughput.

« L'idée de ce projet est de donner facilement et gratuitement accès aux données obtenues lorsqu'on réalise ce type de calculs. Chaque scientifique avec sa propre expertise peut apporter sa pierre à l'édifice. De cette manière, petit à petit les propriétés des matériaux seront de mieux en mieux détaillées et il sera peut-être possible de commencer un travail de recherche par quelques clics sur ce site. »



Ce site ouvert en 2011 par un consortium de chercheurs du MIT et du Lawrence Berkeley National Laboratory (LBNL) compte aujourd'hui plus de 5000 utilisateurs et s'inscrit dans la Materials genome initiative lancée par Barack Obama.

LE LOGICIEL DU MATERIALS PROJECT

Pour réussir à calculer les caractéristiques de 50.000 matériaux, les chercheurs attachés au Materials Project ont développé un logiciel permettant de fournir 4 types d'informations :

- Leur diagramme de phase afin de prédire la stabilité des matériaux sur base de leur composition.
- Leur énergie de réaction afin d'estimer leur facilité de production.
- Leur structure cristalline.
- Leurs propriétés électroniques par le biais de leur « structure de bande ».

PLUS D'INFOS : www.materialsproject.org



EN SAVOIR PLUS

« Identification and Design Principles of Low Hole Effective Mass P-type Transparent Conducting Oxides », G. Hautier, A. Miglio, G. Ceder, G-M Rignanese, X. Gonze. Nature Communications, 4, 2292 (2013)

Un intrus dans la maison

Malmenés par la pollution et la disparition de leurs habitats, les amphibiens ont un nouvel ennemi à l'air bien innocent : le poisson rouge. Des chercheurs de l'ULg ont étudié expérimentalement comment son introduction auprès de tritons nuisait à leurs comportements reproducteurs.



Dr Mathieu Denoël, ULg

Les populations d'amphibiens connaissent un déclin planétaire. Et certaines espèces sont même menacées de disparition. Parmi les différentes causes qui s'entremêlent pour expliquer le phénomène, les deux principales sont probablement la disparition des habitats - le territoire recèle de moins en moins de milieux humides susceptibles de servir de sites de reproduction - et la pollution. Mais il est une autre cause, anecdotique en apparence, qui pèse d'un poids certain : l'introduction de poissons dans le milieu de vie des amphibiens.

Dans quelles circonstances l'homme y procède-t-il ? Tantôt ce sont des considérations esthétiques qui le poussent à agir ainsi - à ses yeux, le poisson rouge ou d'autres espèces voyantes « coloreront » à bon escient le milieu naturel. Tantôt il désire doter une mare ou un étang d'un nouvel animal de compagnie. Tantôt encore il voudra pallier ce qu'il estime être l'absence ou l'insuffisance de biodiversité d'un milieu naturel. À cela s'ajoute le rejet de poissons par des pêcheurs ou leur introduction, en vue d'activités de pêche, dans des étangs dont ils étaient absents jusque-là.

« Le plus souvent, c'est un manque d'information qui amène les gens à agir de façon inadéquate, commente Mathieu Denoël, Chercheur qualifié FNRS au Laboratoire d'Éthologie des Poissons et Amphibiens de l'Université de Liège. Il n'en reste pas moins que les amphibiens sont confrontés

à une nouvelle menace. Dans nombre de cas, ils disparaissent de leur milieu naturel ; dans d'autres, ils parviennent à s'y maintenir grâce à des stratégies anti-prédatrices. »

La période des amours

De nombreuses études réalisées dans différents environnements naturels ont montré que la présence de poissons rouges entraînait un déclin des populations d'amphibiens. Toutefois, les mécanismes mis en œuvre restaient inconnus. Cette énigme allait susciter la curiosité des chercheurs du Laboratoire d'Éthologie des Poissons et Amphibiens et les amener à étudier l'influence des poissons sur les tritons en conditions expérimentales.

« Il est démontré que le comportement d'évitement permet au triton de diminuer la probabilité d'être détecté par un prédateur potentiel, mais les conséquences de cette stratégie sur le comportement sexuel restent très peu connues, indique Laurane Winandy, aspirante FNRS. Dans l'étude que nous avons menée et dont les résultats furent publiés dans PLoS ONE⁽¹⁾, nous avons testé l'hypothèse que le Triton alpestre utilise plus souvent des cachettes et exhibe moins de parades sexuelles en présence d'un poisson rouge. »

Présentons d'abord le principal acteur. Adulte, le Triton alpestre (*Ichthyosaura alpestris*) mesure entre 8 et 12 cm et mène une vie terrestre la majeure partie de

l'année. Il hiberne tout l'hiver mais quand vient le réchauffement printanier, sonne l'heure de la reproduction. Celle-ci, qui a lieu principalement durant cette saison, se réalise en milieu aquatique.

L'autre acteur, le poisson rouge (*Carassius auratus*), a une taille pouvant dépasser les 20 cm en milieu naturel. S'il ne peut manger des tritons adultes en raison de la largeur insuffisante de sa bouche, il peut en consommer les œufs et les larves.

Plutôt dans la chambre

Pour mener à bien leur expérience, les chercheurs de l'ULg eurent recours à 24 aquariums. Douze d'entre eux abritaient 4 tritons - 2 mâles et 2 femelles - et un poisson rouge. Les 12 autres ne contenaient que 2 tritons mâles et 2 tritons femelles. En outre, dans chaque aquarium était aménagée une cachette composée d'une ardoise posée contre une paroi et d'un grillage pour que le poisson rouge ne puisse y avoir accès.

Le but poursuivi était donc de déterminer si la présence d'un poisson rouge dans l'aquarium était de nature à perturber la reproduction des tritons et, par extrapolation, à participer à la régression de leurs populations en milieu naturel. Plus précisément, l'intérêt de Laurane Winandy et Mathieu Denoël portait sur les interactions entre les deux espèces. Primo, de quelle manière le triton allait-il utiliser l'habitat

IL Y A POISSON ET POISSON

Le risque pour la survie des populations d'amphibiens augmente avec la dangerosité de l'espèce de poisson introduite artificiellement dans le milieu naturel. Si le poisson rouge n'est pas un prédateur direct pour le triton adulte, par exemple, la truite en est un. De même, de petits poissons carnivores comme les perches soleil peuvent occasionner beaucoup de dégâts au sein des populations d'amphibiens.

La taille du poisson rouge peut dépasser les **20 cm** en milieu naturel



MULTIPLIER LES REFUGES

Du labo au milieu naturel, il y a un pas que les chercheurs du Laboratoire d'Éthologie des Poissons et des Amphibiens ont décidé de franchir. Ils ont un fer au feu : étudier comment, dans les mares et étangs, la diversité de l'habitat (et partant, l'abondance et la structure des cachettes) peut contribuer à limiter l'impact de la présence de poissons sur les amphibiens. « En effet, il est probable que la multiplication des refuges ait un impact positif sur la reproduction des tritons dans les milieux où des poissons ont été introduits, considère Mathieu Denoël. Dans les mares, les principaux abris des amphibiens sont constitués par des infractuosités ou par la végétation. Or, cette dernière est parfois consommée par les poissons. Dès lors, sans doute faudrait-il aménager les habitats empoisonnés de telle sorte que des cachettes pérennes restent disponibles dans l'éventualité où retirer les poissons serait impossible. »

sexuelles s'y révélaient nettement moins nombreuses. Toutefois, le phénomène était plus marqué, et de loin, dans la zone ouverte en contact avec le poisson rouge.

Le coup du suçon

Comment expliquer cette situation, alors que la taille des *Carassius auratus* ne leur permet pas de s'attaquer aux tritons adultes ? Ceux-ci anticipent-ils le danger couru par leurs œufs ? « Le premier élément à mettre en exergue est le stress éprouvé par les amphibiens face à un animal inconnu qui pourrait les menacer, souligne Laurane Winandy. Ensuite, le poisson rouge est un animal gourmand qui aime tout goûter. Aussi, sans être violent - aucun triton n'a été blessé -, a-t-il tendance à aller au contact des amphibiens et à aspirer leur peau, comme s'il leur faisait un suçon. Cela ne peut que les perturber. »

De surcroît, comme le rappelle la chercheuse, les parades sexuelles des tritons mâles sont très voyantes et basées sur des leurres. Par exemple, elles simulent la présence de nourriture, ce qui attire l'intérêt

des femelles, mais peut également attirer le poisson, lequel peut alors perturber la parade et éventuellement l'interrompre.

Autre élément important : lorsque la femelle est réceptive, le triton mâle peut décider de déposer des spermatophores qu'elle utilisera ou non pour la reproduction. Que le poisson s'en empare en pleine parade nuptiale, soit au moment où ils viennent d'être déposés, soit au moment où, pris par la femelle, ils pendent encore à son cloaque, est délétère pour la reproduction. Il faut assurément y voir une des raisons de la forte diminution d'activité sexuelle des tritons dans la partie ouverte de l'aquarium.

Évaluation du danger

Tout au long des 12 semaines de l'expérience, les éthologues liégeois n'observèrent aucun phénomène d'habituation des tritons à la présence d'un poisson. Dans une étude précédente publiée dans *Ethology*⁽²⁾, où il n'y avait pas de contact direct entre les deux espèces (le poisson se trouvait dans un aquarium implanté lui-même dans un plus grand aquarium

réservé aux amphibiens), l'inverse s'était produit.

En effet, durant les premiers jours, les tritons du « groupe poisson » se réfugiaient beaucoup plus souvent dans la cachette que ceux du groupe contrôle, mais cette tendance s'était effacée par la suite, prouvant ainsi qu'ils arrivaient à évaluer un danger potentiel.

Philippe LAMBERT

(en particulier la cachette) selon que le poisson fût présent ou non ? Secundo, dans quelle mesure la cohabitation avec ce dernier influait-elle sur la fréquence et le lieu des parades sexuelles ?

L'expérience s'étendit sur 12 semaines au cours desquelles furent appliquées les méthodes dites de scan et de focal sampling. Chacun des 24 aquariums fit l'objet de 20 sessions d'observations instantanées (les scans) par semaine ainsi que de plusieurs centaines de films vidéo sur l'ensemble de la période de reproduction (les focales). « L'objectif était à chaque fois de regarder où se trouvaient les individus dans l'aquarium et ce qu'ils faisaient, en particulier au niveau des comportements sexuels », rapporte Laurane Winandy.

Résultats de ces observations ? Les tritons utilisaient bien plus souvent la cachette dans les aquariums où ils cohabitaient avec un poisson rouge. Par ailleurs, leurs parades

« Le but poursuivi était donc de déterminer si la présence d'un poisson rouge dans l'aquarium était de nature à perturber la reproduction des tritons »



Mathieu Denoël
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
Éthologie & psychologie animale,
ULg
mathieu.denoel@ulg.ac.be

(1) Winandy, L. & Denoël, M. (2013). Introduced goldfish affect amphibians through inhibition of sexual behaviour in risky habitats: an experimental approach. *PLoS ONE*, 8(11), 82736.
<http://hdl.handle.net/2268/159454>

(2) Winandy, L. & Denoël, M. (2013). Cues from introduced fish alter shelter use and feeding behaviour in adult alpine newts. *Ethology*, 119(2), 121-129.
<http://hdl.handle.net/2268/135870>



Faut-il avoir peur des peurs enfantines ?

Avec une prévalence de l'ordre de 10%, les troubles anxieux comptent parmi les désordres psychopathologiques les plus courants de l'enfance et de l'adolescence. A l'UCL, Mandy Rossignol s'efforce de mieux en cerner la mécanique intime.

« La persistance de certaines peurs au-delà de l'âge où elles sont censées s'être étiolées doit éveiller le questionnement. »

La peur est indispensable à la survie de l'individu et de l'espèce. Chez l'enfant, la plupart des peurs témoignent du développement de son imaginaire et de sa compréhension du monde. Aussi apparaissent-elles généralement à des âges bien précis. Par exemple, la peur des visages inconnus, vers 8 mois. Ensuite, la peur de la séparation, puis celle des gros animaux, des créatures surnaturelles et du noir. Vers l'âge de 8 ans se manifestent des peurs rationnelles - la maladie, la guerre, l'accident, la mort de proches... Les peurs sociales, elles, surviennent normalement vers l'âge de 12 ou 13 ans. L'enfant craint alors d'être ridicule, différent des autres, stupide...

La persistance de certaines peurs au-delà de l'âge où elles sont censées s'être étiolées doit éveiller le questionnement quant à la présence éventuelle d'un trouble anxieux - phobie spécifique, trouble panique, anxiété généralisée, anxiété sociale, troubles obses-

sionnels-compulsifs, anxiété de séparation, trouble de stress post-traumatique. Ainsi, on peut s'interroger sur le caractère pathologique de l'anxiété d'un enfant de 9 ans qui éprouve une forte angoisse quand il doit quitter sa mère.

Perte de contrôle

L'anxiété est une anticipation d'événements redoutés. Elle est normale dans de nombreuses situations. Mais elle peut se révéler pathologique lorsqu'elle échappe au contrôle de l'individu et, survenant sans raison ou de manière disproportionnée, entrave son fonctionnement quotidien.

Selon le modèle dit biopsychosocial, trois types de facteurs de risque sont intriqués de façon complexe pour concourir à l'écllosion et au maintien de troubles anxieux. L'implication de facteurs biologiques d'origine génétique est indubitable. Comme le souligne Mandy Rossignol, Chargée de

recherches du FNRS au sein de la faculté de psychologie de l'Université catholique de Louvain (UCL), le tempérament joue aussi un rôle majeur. « Les enfants souffrant d'anxiété sociale - pour parler de cette facette du problème - affichaient déjà une certaine inhibition comportementale et de la timidité dans leur prime enfance », dit-elle. Enfin, les facteurs sociaux (famille ouverte vers l'extérieur ou repliée sur elle-même, par exemple) s'avèrent également d'une importance capitale.

Un double déséquilibre

Que se passe-t-il sur le plan du fonctionnement cérébral ? Les travaux menés chez l'adulte ont mis en évidence que l'anxiété résulte de deux mécanismes fondamentaux impliqués dans l'émotion de peur et dans sa régulation. Réponse émotionnelle primaire, la peur active une structure sous-corticale du cerveau reptilien : l'amygdale. Cette activation se réalise à travers deux

« Les études récentes chez les enfants et les adolescents révèlent un lien entre l'anxiété clinique et des différences d'activation au niveau du circuit de la peur. »



Dr Mandy Rossignol, UCL

voies de transmission de l'information, l'une thalamo-amygdalienne, l'autre thalamo-cortico-amygdalienne.

Dans un premier temps, l'information jugée menaçante est traitée sommairement par le thalamus puis transmise à l'amygdale dont l'activation est alors automatique. Dans un second temps, l'information est analysée par le cortex préfrontal qui, se référant à nos expériences antérieures stockées en mémoire, « avertira » l'amygdale de l'importance du danger perçu et modulera sa réaction. De la sorte, il sera notamment responsable de l'inhibition de la réponse de peur si celle-ci paraît injustifiée.

Or qu'a-t-on constaté chez le sujet adulte anxieux ? Une hyperactivité de l'amygdale et une hypoactivité du cortex préfrontal. En d'autres termes, cette double dérégulation a pour conséquence d'amplifier les signaux d'alarme et de réduire les capacités du sujet à les réguler en fonction de leur nature réelle.

Immaturité corticale ?

Chez l'enfant, les choses sont a priori moins claires. Pourquoi ? Parce que si l'amygdale est fonctionnelle dès la naissance, le cortex préfrontal ne l'est pas - il se développe jusqu'à l'âge de 10 ans environ. « Par conséquent, certains auteurs considèrent que jusqu'à cet âge, les enfants sont incapables d'inhiber les réponses émotionnelles aux stimuli de peur, explique Mandy Rossignol. Cependant, nombre d'enfants de moins de 10 ans ne présentent aucun trouble anxieux malgré le fait que leur cortex préfrontal n'est que partiellement développé. L'hypothèse d'une immaturité corticale est donc insuffisante pour rendre compte à elle seule d'une dérive vers l'anxiété pathologique. »

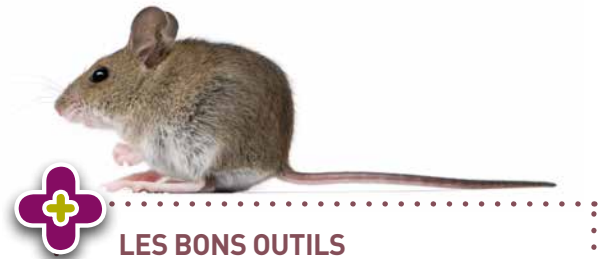
En fait, en concordance avec les modèles neurocognitifs de l'anxiété adulte, les études récentes chez les enfants et les adolescents révèlent un lien entre l'anxiété clinique et des différences d'activation au niveau du circuit de la peur, que les perturbations touchent très directement l'amygdale (voie thalamo-amygdalienne) et/ou la voie thalamo-cortico-amygdalienne si tant est que l'enfant ait atteint un âge suffisant pour que celle-ci soit opérationnelle.

Parmi les conséquences de l'hyperactivation du circuit de la peur, on observe non seulement l'apparition d'une hypervigilance anxieuse (le sujet est en permanence en alerte), mais aussi la dérégulation de divers mécanismes cognitifs - on parle alors de biais cognitifs (d'attention, d'inhibition, de mémorisation, d'interprétation...) - qui vont alimenter le phénomène anxieux.

Au niveau clinique, ces biais se manifestent au quotidien. Prenons le cas de l'anxiété sociale. « Les biais attentionnels, par exemple, poussent l'enfant à repérer un camarade qui fait la moue plutôt qu'un autre qui sourit, tandis que les biais interprétatifs le conduiront à interpréter cette moue comme un signe de rejet, voire même ce sourire comme une marque de moquerie », indique Mandy Rossignol.

Inhibition problématique

À l'UCL, Mandy Rossignol et ses collaborateurs ont réalisé plusieurs travaux expérimentaux sur la question des biais cognitifs et émotionnels auprès d'enfants souffrant de différentes formes d'anxiété. Leur première étude confirma que les capacités d'inhibition, c'est-à-dire d'élimination d'informations non pertinentes, se développent entre 6 et 9 ans chez l'« enfant tout-venant ». Aussi est-ce à cette tranche d'âge que s'intéressèrent les chercheurs dans une deuxième étude centrée, cette fois, sur le lien entre les capacités inhibitrices et la survenue de biais lors du traitement d'informations émotionnelles chez des enfants anxieux et non anxieux. Conformément aux résultats de la première étude, il apparut que les performances d'inhibition du groupe contrôle (enfants non anxieux) s'amélioraient nettement avec l'âge. En revanche, elles stagnaient chez les enfants anxieux.



LES BONS OUTILS

Chez l'enfant, l'émergence successive de différentes catégories de peurs selon un ordre bien établi n'est que le reflet de processus développementaux. Par exemple, un bébé n'a aucune conscience du ridicule et, partant, ne peut l'appréhender. « Pour un enfant de 4 ans qui a peur des fantômes, regarder Casper le petit fantôme ne sera pas dommageable, souligne Mandy Rossignol. En revanche, la vision d'un film d'horreur comme L'exorciste perturbera complètement l'organisation normale de son "champ des peurs" parce qu'il ne possède pas encore les outils mentaux pour interpréter correctement de telles images. Cela peut le conduire vers la pathologie anxieuse, y compris le stress post-traumatique. »

Concrètement, ceux-ci éprouvaient des difficultés à détourner leur attention de visages menaçants présentés au cours de la tâche à accomplir, ce qui générerait un nombre d'erreur accru dans l'accomplissement de cette dernière.

Séances de réentraînement

Une troisième étude comparait le traitement implicite et explicite des expressions faciales émotionnelles par des enfants anxieux et des enfants non anxieux apparus pour l'âge et le niveau scolaire. Les enfants se voyaient présenter des séries de visages et devaient successivement décider de leur genre (homme-femme), de leur âge et de leur expression (content-fâché). « Les résultats suggèrent que les enfants dans des conditions implicites (homme-femme, âge) mais plus rapides à évaluer l'émotion des visages exprimant la colère, rapporte Mandy Rossignol. Ils commettent également plus d'erreurs que les enfants non anxieux. »

Enfin, une quatrième étude avait trait à la possibilité d'agir sur les biais émotionnels des enfants anxieux par l'intermédiaire de séances de réentraînement attentionnel, lesquelles eurent lieu au cours de 5 jours consécutifs. Dans la

tâche proposée, où des visages neutres et des visages menaçants étaient présentés, les chercheurs s'efforçaient d'induire les enfants à focaliser leur attention sur les premiers plutôt que sur les seconds. Résultats ? Une diminution des biais envers la menace durant la phase de réentraînement, ainsi qu'une baisse du niveau d'anxiété des enfants. Deux semaines après la fin des séances de réentraînement, ces améliorations étaient toujours perceptibles. D'où l'intérêt potentiel d'introduire de telles séances dans l'arsenal thérapeutique actuel.

Philippe LAMBERT



Mandy Rossignol
Chargée de recherches F.R.S.-FNRS
Neurosciences cognitives, UCL
mandy.rossignol@uclouvain.be

Trop vieux pour le job ?

Les travailleurs âgés, les « plus de 50 ans », font l'objet de divers stéréotypes qui creusent le sillon de discriminations. On stigmatise leurs capacités d'adaptation jugées plus limitées, leur manque de performance, leur perte de motivation... Que faut-il en penser ?

L'un des principaux stéréotypes négatifs dont sont victimes les travailleurs de plus de 50 ans est que leurs performances et leur productivité déclinent. Il n'existe pourtant aucun élément objectif confirmant une différence de performances entre individus jeunes et individus âgés dans l'univers du travail.

Certes, certaines études montrent des disparités, mais celles-ci sont alors légères. Qui plus est, elles se révèlent même quelquefois à l'avantage des travailleurs âgés. « C'est surtout le cas quand les emplois sont complexes, en raison du poids de l'expérience », indique Donatienne Desmette, professeur à la Faculté ouverte de politique économique et sociale (FOPES) et à l'Institut de recherche en sciences psychologiques de l'Université catholique de Louvain (UCL).

Le poids du contexte

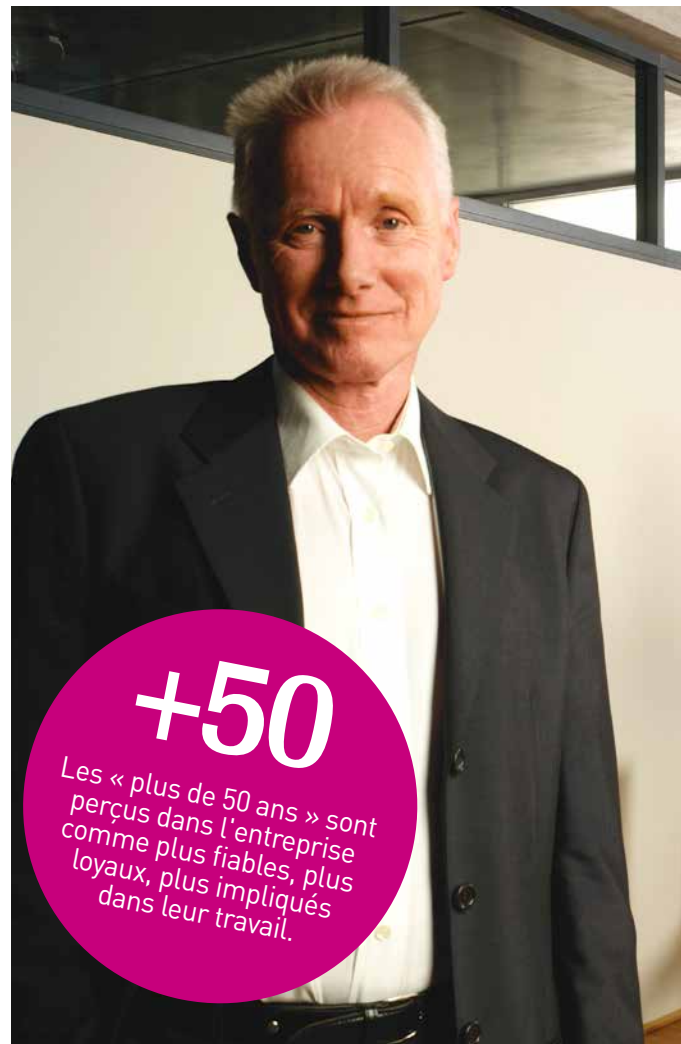
Autre grand stéréotype relatif aux travailleurs âgés : une perte progressive de motivation. « Présent dans tous les pays, ce stéréotype est plus affirmé dans ceux où se pratique un système de préretraite », précise la chercheuse.

En fait, les données tendent à mettre en évidence une relation positive entre l'âge et les attitudes favorables dans l'exercice d'un emploi (par exemple une satisfaction supérieure), mais il apparaît que le contexte dans lequel évolue le travailleur de plus de 50 ans est primordial sur le plan de sa motivation professionnelle. Ainsi, percevoir des opportunités d'évolution de carrière est un facteur positif. Par ailleurs, s'il a exercé une tâche pénible avec un impact négatif sur sa santé, le travailleur sera beaucoup plus enclin à souhaiter quitter l'entreprise qu'une personne du même âge ayant eu un travail moins contraignant.

L'âgisme (la stigmatisation et la discrimination des personnes parce qu'elles sont âgées ou considérées comme telles) représente un facteur de stress pour les travailleurs âgés. « Il peut les pousser, lui aussi, à s'inscrire dans une stratégie d'évitement par rapport à leur univers professionnel », insiste Donatienne Desmette.

Fiabilité, loyauté, implication ?...

Une moindre capacité d'adaptation et une forte résistance au changement constituent



+50

Les « plus de 50 ans » sont perçus dans l'entreprise comme plus fiables, plus loyaux, plus impliqués dans leur travail.

deux autres grands stéréotypes négatifs pesant sur les travailleurs âgés. Se vérifient-ils ? Pas vraiment. Lorsqu'on offre à ces personnes la possibilité d'utiliser leur expérience, elles se révèlent à même de s'adapter. « Les formations qui leur sont destinées ne doivent pas reposer uniquement sur un contenu théorique, mais intégrer l'expérience, dit la psychologue de l'UCL. De la sorte, elles rencontreront davantage leurs motivations et seront plus efficaces. »

Être expérimenté constitue le principal stéréotype positif dont bénéficie les travailleurs âgés. Il en existe néanmoins d'autres : les « plus de 50 ans » sont perçus dans l'entreprise comme plus fiables, plus loyaux, plus impliqués dans leur travail. Comme le souligne Donatienne Desmette, les perceptions peuvent donc être ambiguës : en effet, ne les considère-t-on pas parallèlement comme moins motivés ?... Quoi qu'il en soit, les études montrent que le poids des stéréotypes négatifs est supérieur à celui des stéréotypes positifs, ce qui a évidemment des implications fortes pour les individus.

Coincés dans la stigmatisation

Le fait qu'une personne appartienne au groupe des travailleurs âgés active chez tout le monde, y compris chez les principaux intéressés, une série de représentations, de traits cognitifs, d'étiquettes, d'images. Les stéréotypes sont intériorisés par chacun d'entre nous et constituent en quelque sorte la base de notre comportement.

D'après les études, percevoir que son groupe d'âge est stigmatisé altère le bien-être et l'engagement dans le travail, parfois profondément. De façon générale, le fait de se sentir discriminé en raison de son appartenance sociale (race, âge, sexe...) est très mal vécu. Dans le monde professionnel, les travailleurs plus âgés ne sont pas les seuls à connaître cette situation : jugés moins fiables, moins loyaux, manquant d'expérience, les jeunes (en particulier, les « 25-30 ans ») sont aussi au centre de discriminations. Et avec des conséquences similaires.

« La grande différence est que les jeunes finiront par sortir de leur groupe d'âge pour

LE JUSTE MILIEU

Jusqu'il y a peu, les travailleurs âgés étaient quasi systématiquement assimilés à un poids pour l'entreprise, de sorte que la gestion du vieillissement se pratiquait essentiellement par l'exclusion.

« Aujourd'hui, en lien avec la nécessité de prolonger la vie active, le discours est quelquefois trop radical dans l'autre sens : on peut avoir tendance à présenter le vieillissement sous un angle exclusivement positif, souligne Donatienne Desmette. Or, le corps vieillit, les aspirations peuvent changer, et il faut dès lors mettre en place des dispositifs d'accompagnement du vieillissement, sans pour autant prendre des mesures (une réduction des heures de travail, par exemple) en faveur d'un seul groupe d'âge au détriment des autres. Cela ne ferait que renforcer les stéréotypes négatifs à son encontre. »

« il faut penser le vieillissement et la prolongation de la vie professionnelle dès le début de celle-ci. »



accéder à l'âge intermédiaire - qui est valorisé -, tandis que les plus âgés resteront définitivement "coincés" dans la stigmatisation associée au vieillissement », fait remarquer le professeur Desmette.

Auto-catégorisation

Les psychologues du travail de l'UCL ont réalisé plusieurs études sur le rôle de l'âge dans le maintien en emploi des travailleurs âgés. Une série de travaux avaient montré que plus le travailleur âgé se perçoit comme membre du groupe des travailleurs âgés, plus il a envie de quitter le monde professionnel. On peut envisager le souhait de sortir de la vie professionnelle comme répondant à des attentes positives - le désir de connaître de nouvelles expériences en quelque sorte. Si l'on se réfère à une étude menée par Donatienne Desmette et son équipe, une seconde hypothèse, aux termes de laquelle le travailleur âgé serait plutôt poussé dans le dos par les stéréotypes négatifs dont fait l'objet son groupe d'appartenance, doit être prise en compte.

Dans une autre expérience, les chercheurs de l'UCL ont proposé à des travailleurs de

plus de 45 ans un test cognitif comprenant des épreuves de vocabulaire, de calcul, etc. « Deux groupes avaient été constitués, dit notre interlocutrice. Au premier, nous décrivions notre démarche comme dictée par l'obligation qu'avaient les entreprises d'évaluer tous les 2 ans les perspectives des travailleurs de plus de 45 ans. Cette formulation nous intéressait parce qu'elle mettait l'accent sur le groupe d'appartenance lié à l'âge. Pour le second pool de participants, nous avions supprimé toute référence à l'âge - nous nous référons donc à "l'obligation pour les entreprises d'évaluer tous les 2 ans les perspectives des travailleurs". »

Qu'ont mis en lumière les expérimentateurs ? Un effet d'« auto-catégorisation » sur le plan des performances. La simple mention du fait que le test était réservé aux travailleurs de plus de 45 ans entraînait une baisse des performances au test cognitif par comparaison à la situation où ce test était présenté comme concernant tous les travailleurs, sans distinction d'âge.

Pas de recette miracle

À l'heure où, pour des raisons budgétaires, les politiques publiques ont tendance à prôner un allongement de la vie professionnelle, quels seraient les moyens à mettre en œuvre pour que la prolongation éventuelle de la carrière se passe le mieux possible ?

Réduire l'âge dans le milieu professionnel est possible. Ainsi que l'ont montré des

recherches réalisées par Caroline Iweins de Wavrans, doctorante, en collaboration avec Donatienne Desmette et le professeur Vincent Yzerbyt, il apparaît que plus un travailleur jeune a des contacts de qualité avec des collègues âgés, plus son attitude sera positive envers les travailleurs âgés envisagés dans leur globalité. De tels contacts doivent donc être valorisés, puisque leur impact retentit favorablement sur les attitudes et les comportements à l'égard du groupe dans son ensemble.

Le rôle de l'entreprise s'avère également primordial. Plus le personnel perçoit que l'organisation valorise la diversité des âges, plus ses attitudes et comportements à l'égard des plus âgés seront favorables.

Aux yeux de Donatienne Desmette, il n'existe néanmoins pas de recette miracle, les mesures à mettre en place devant être dictées par le contexte professionnel et les caractéristiques propres à chaque parcours de vie. « Une chose me paraît toutefois évidente, dit-elle : il faut penser le vieillissement et la prolongation de la vie professionnelle dans une perspective de gestion de carrière, c'est-à-dire dès le début de celle-ci. »

Philippe LAMBERT



L'ÂGE ET LA FONCTION

Bien que montrant de grandes constantes dans tous les pays occidentaux, les stéréotypes revêtent une importance différente selon les secteurs d'activité en raison des attentes que l'on a par rapport à tel ou tel métier. « Ainsi, les professions pénibles sur le plan physique ou en rapport avec la vente ou la publicité sont réputées mieux convenir aux jeunes ; les attitudes discriminatoires à l'égard des plus âgés y seront plus fortes », insiste le professeur Desmette.

Par contre, les stéréotypes sont plutôt positifs à l'égard des managers âgés, mais seulement si l'on perçoit ces personnes davantage à travers la fonction qu'elles exercent qu'à travers leur âge.



Pr Donatienne Desmette, UCL



Donatienne Desmette
Institut de recherche en sciences
psychologiques, UCL
donatienne.desmette@uclouvain.be

Télévie 2014 merci pour vos dons !



Faites un don pour la vie

210-0079615-30

IBAN : BE15 2100 0796 1530 - BIC : GEBABEBB

communication « Soutien au Télévie »

www.televie.be

fnrs
LA LIBERTÉ DE CHERCHER