



Au service  
de notre 2<sup>ème</sup>  
cerveau

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



Mmmmmh !!! Un donut !!

Pffffff !!! C'est encore moi  
qui vais devoir travailler !

# Sommaire

Remerciements .....	p. 1
Le ventre, notre deuxième cerveau ? Synthèse des interventions de nos chercheurs .....	p. 2 à 5
L'INSERM U913 accueille chaleureusement les élèves de 1ère S du lycée Monge .....	p. 6
Interview de Michel Neunlist, directeur de l'unité .....	p. 7
Interview de Bernard Lardeux, chercheur et responsable du projet Passeport Recherche .....	p. 8
Portrait d'une doctorante .....	p. 9
Portrait d'un chercheur .....	p. 10
Interview d'un expert : Stanislas Bruley des Varannes .....	p. 11
Fiches métiers .....	p. 12
Expression des gènes : ateliers sur les ARN messagers .....	p. 13– 14
Expression des gènes : ateliers sur les protéines .....	p. 15 – 16
Modèles expérimentaux : motricité .....	p. 17
Modèles expérimentaux : perméabilité .....	p. 18
Ressenti des élèves .....	p. 19

## Remerciements

Nous souhaitons remercier **toutes les personnes qui nous ont accueillis dans le laboratoire** et qui ont généreusement accepté de nous parler de leur fonction au sein de l'Institut Inserm U913. Les élèves ont apprécié la manipulation d'expériences en compagnie de scientifiques et chercheurs expérimentés.

De plus, nous remercions particulièrement **Monsieur Bernard Lardeux**, responsable du projet Passeport recherche, et **Mademoiselle Sabrina Coquenlorge**, qui ont consacré une partie de leur temps à organiser deux interventions au sein du lycée ainsi que la journée au laboratoire, et qui se sont rendus disponibles de nombreuses fois.

Nous remercions également **Monsieur Yves Cossais**, journaliste à Ouest-France, qui nous a guidé pour la préparation et la rédaction du journal.

# Le ventre, notre deuxième cerveau ?

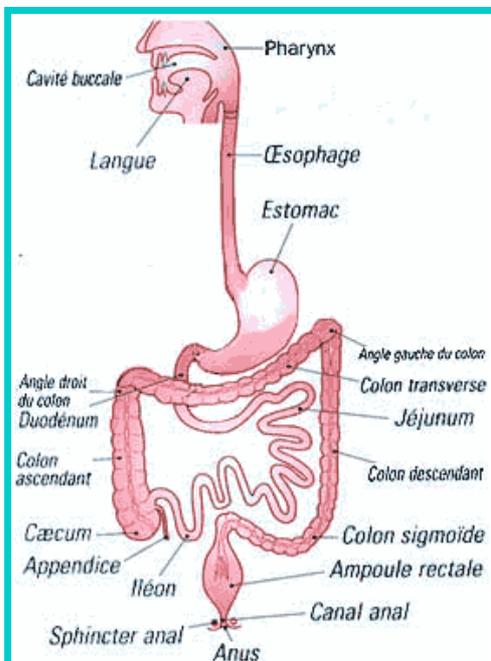
Savez-vous que notre système digestif contient plus de 100 millions de neurones ?

Les objectifs de l'unité 913 de l'INSERM sont :

- comprendre le rôle du système nerveux entérique dans le contrôle des fonctions digestives,
- identifier la nature des lésions du système nerveux entérique dans des pathologies humaines,
- développer des approches thérapeutiques ciblant le système nerveux entérique.

## Le tube digestif et ses fonctions

Le tube digestif a une longueur de 8 à 10 mètres et s'étend de la bouche à l'anus. Il permet la progression et la digestion des aliments ainsi que l'absorption des nutriments. Il joue également un rôle de barrière entre le milieu extérieur et le milieu intérieur de l'organisme (il empêche la pénétration des virus et des bactéries dans l'organisme).



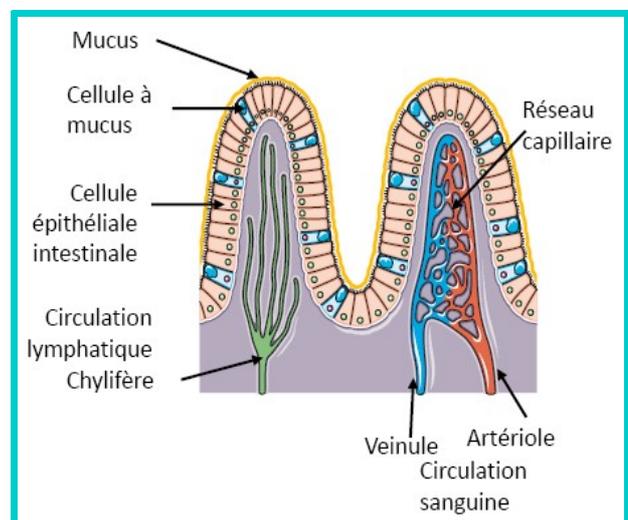
Les aliments passent d'abord par la *cavité buccale*. Celle-ci est composée de dents qui permettent la mastication des aliments, ainsi que d'une langue qui brasse ces derniers et aide à la déglutition. La langue est constituée

de papilles gustatives permettant d'identifier le goût des aliments.

Ceux-ci descendent ensuite par l'*œsophage*, long de 25 cm, qui conduit les aliments vers l'estomac grâce à une contraction pendant la déglutition.

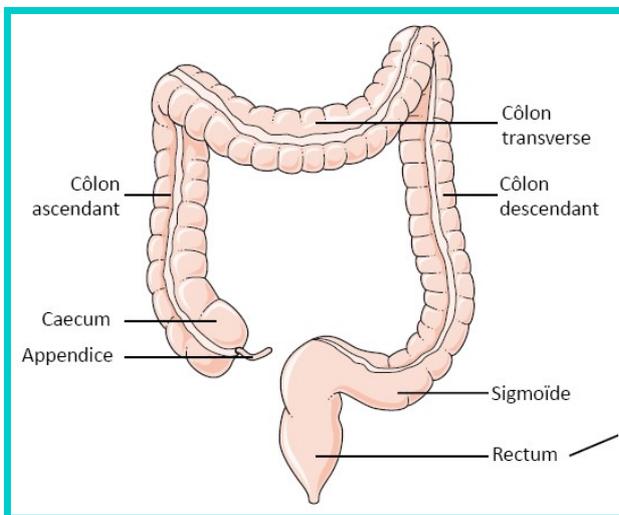
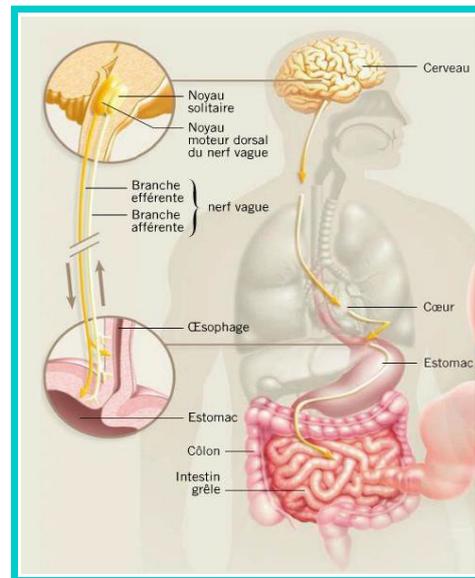
L'œsophage est suivi de l'*estomac*, d'une capacité d'1,5L. Il sécrète des enzymes et de l'acide chlorhydrique (HCl), brasse les aliments et les évacue vers le duodénum.

Ensuite, les aliments vont parcourir l'*intestin grêle*. Celui-ci est constitué de plusieurs couches superposées autour de la lumière intestinale. Nous allons les citer de cette lumière jusqu'à l'extérieur de l'intestin : tout d'abord, la barrière épithéliale, puis la muqueuse, suivies du plexus sous-muqueux qui sert à la perméabilité, ensuite le muscle circulaire et enfin le plexus myentérique qui gère la motricité de l'intestin.



L'intestin grêle a une longueur de 7 mètres et est divisé en trois parties appelées le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Cet intestin n'est pas lisse, il possède des villosités intestinales, qui, si on les étirait, augmenteraient la surface de l'intestin de plus de 200 m<sup>2</sup>. L'intestin grêle permet l'absorption des nutriments (vitamines, lipides, sucres, protéines et minéraux).

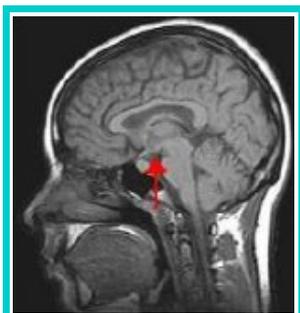
Par la suite, les aliments passent dans le *gros intestin (= colon)*. Le gros intestin permet le brassage et la propulsion des constituants résiduels, leur évacuation, puis l'absorption d'eau et d'électrolytes.



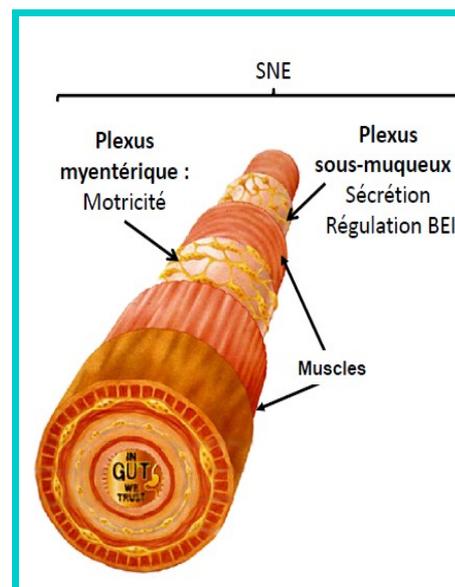
Le gros intestin est sujet à des contractions annulaires (appelées péristaltisme). Il existe alors des mouvements de 1 à 2 cm par seconde.

### Contrôle par le système nerveux entérique

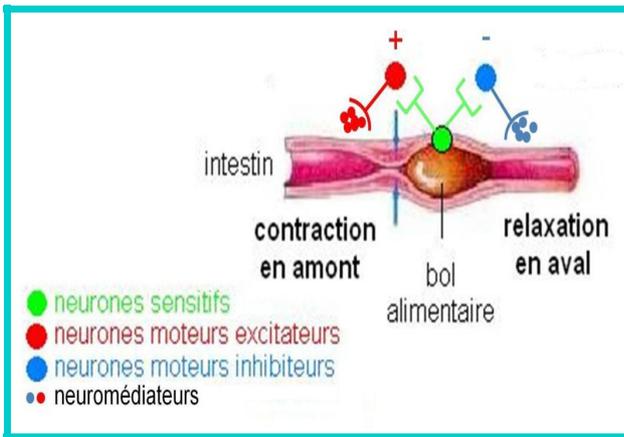
Le système nerveux central et périphérique permet la perception sensorielle du goût et le contrôle cérébral de la prise alimentaire (faim et satiété), c'est-à-dire quand on a faim et quand on est rassasié.



Le système nerveux entérique (SNE) est composé de muscles, du plexus myentérique, qui permet la motricité, et du plexus sous-muqueux, qui permet la sécrétion et la régulation de la barrière épithéliale intestinale.



Dans le système nerveux entérique, nous constatons la présence de plus de 100 millions de neurones entériques et quatre à cinq fois plus de cellules gliales entériques.



Ce schéma nous explique que les neurones sensitifs captent le bol alimentaire et envoient des messages aux neurones moteurs excitateurs qui permettent la contraction en amont de ce bol. Dans le même temps, ils envoient des messages aux neurones moteurs inhibiteurs afin qu'ils permettent un relâchement en aval.

### Implication de notre 2ème cerveau dans certaines pathologies

Il existe de nombreuses pathologies digestives concernant le système nerveux entérique.

Pour les étudier et les dépister, les chercheurs réalisent une biopsie ou des modèles expérimentaux et ainsi, analysent l'expression des gènes (ARN m, protéines).

Par conséquent, on remarque un lien entre les atteintes du système nerveux entérique et les troubles digestifs. Tous les jours de nouvelles thérapies sont créées et sont ensuite mises en place telles que les stratégies nutritionnelles, les probiotiques ou l'électrostimulation.

Le système nerveux entérique permet de contrôler la barrière épithéliale. Celle-ci sert de filtre sélectif, grâce à la régulation des jonctions, à la prolifération et à l'adhésion. Aussi elle permet l'absorption en régulant les sécrétions de la barrière épithéliale intestinale. Enfin elle sert à la protection, à l'aide de mucus et de substances anti-microbiennes.

Maintenant, voici quelques exemples de maladies sur lesquelles travaillent les chercheurs de l'INSERM de Nantes en ce moment :

D'abord, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ainsi que le syndrome de l'intestin irritable, les maladies neurodégénératives, les troubles digestifs du prématuré, l'obésité, les cancers colorectaux, et encore de nombreuses autres...

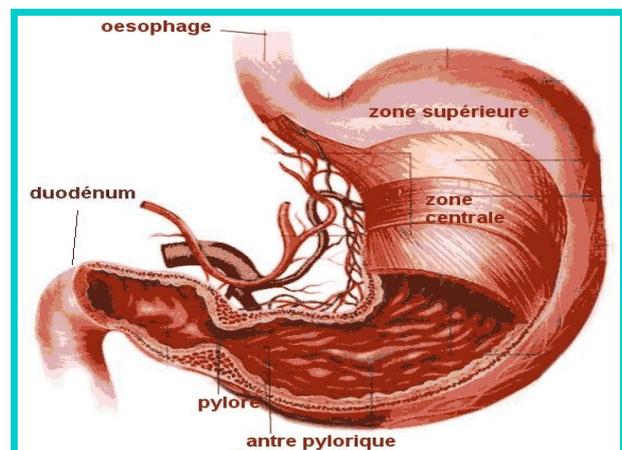
Prenons pour exemple, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI): Et en particulier, la maladie de Crohn, qui évolue souvent en cancer colorectal. Pour l'instant il n'y a aucun curatif, les patients sont, en général, sous immunosuppresseurs et anti-inflammatoires.



Lorsqu'un individu porte cette maladie, la barrière immunitaire épithéliale de son système nerveux entérique n'est plus effective et ne permet plus une bonne protection contre les pathogènes et une bonne absorption des nutriments. De plus, elle ne joue plus son rôle de filtre sélectif.

Pour le moment, les chercheurs essayent de trouver un traitement, mais surtout, de mieux comprendre cette pathologie.

L'obésité est une autre maladie également étudiée dans les laboratoires de l'INSERM de Nantes.

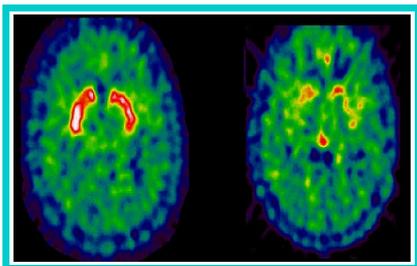


Elle consiste en des troubles de la prise alimentaire et touche 15 % de la population adulte française (personne ayant une IMC supérieur à 30).

La conséquence principale de cette maladie est l'accélération de la vidange gastrique qui conduit à l'augmentation de la satiété; l'estomac se vide plus vite donc la sensation de faim revient très rapidement elle aussi.

L'apport alimentaire supérieur est ensuite à l'origine de la prise de poids. Les chercheurs de Nantes sont donc à la recherche d'une cause à cette maladie. Ils ont trouvé pour l'instant que celle-ci était induite par un problème au niveau du plexus du système nerveux entérique.

Enfin, dernier exemple, la maladie de Parkinson est une maladie neurologique dégénérative : celle-ci touche les personnes de 45 à 75 ans majoritairement. Elle se traduit par la perte des neurones dopaminergiques: la substance noire contenue dans notre cerveau. Les symptômes les plus fréquents sont la bradykinésie (mouvement ralenti), hypertonie (rigidité), tremblement au repos, mais les chercheurs s'intéressent surtout aux troubles digestifs. Ils essayent de les comprendre pour en trouver la cause et donc trouver, peut être, un traitement.



Cependant cette maladie chronique reste rare (3 à 5/100 000 hab/an) touchant plutôt les personnes âgées.

Pour finir, nous pouvons dire que face à une maladie les chercheurs de l'INSERM peuvent avoir différentes tâches à réaliser : tout d'abord il faut comprendre son fonctionnement puis en trouver la ou les cause(s) pour enfin mettre en place un traitement afin de soulager la vie des patients. Mais tout ce travail

s'effectue grâce à des fonds donnés par différents organismes (entreprises, associations, particuliers,...) qui peuvent prendre du temps à être réunis suivant la somme.

**Pour conclure,** nous retiendrons que notre ventre contient un grand nombre de neurones capables d'agir indépendamment du cerveau. C'est pourquoi nous pouvons dire que le ventre est notre « deuxième cerveau ».

Nous savons aussi que le système nerveux entérique est un système complexe qui demande de nombreuses recherches afin de comprendre son fonctionnement. En effet, les pathologies qui lui sont propres demandent de grandes connaissances sur l'ensemble de ce système pour pouvoir espérer les soigner. Ainsi il faut du temps pour élaborer des approches thérapeutiques efficaces dans le but de traiter les maladies humaines liées au système nerveux entérique.■

ALLAIN Camille  
BALLÉ Caroline  
DELBARRE Delphine  
TERRIEN Eva  
VENTROU Camille  
VIOLIN Fanny

# L'Institut Inserm U913 accueille chaleureusement les élèves de première S du lycée Monge



*Arrivés au CHU, les lycéens montent trois étages et les portes s'ouvrent... Un grand laboratoire s'offre à leur vue, ils peuvent déjà discerner une dizaine de scientifiques souriants et accueillants.*

L'Unité U913 de l'Inserm est une unité mixte et monothématique dédiée à l'étude de la Neurogastroentérologie. Elle nous semble donc tout à fait adaptée pour répondre à la problématique : « Comment notre deuxième cerveau est-il impliqué dans certaines pathologies ? ».

Cette Unité, labellisée conjointement par l'Inserm et l'Université de Nantes en 2008 et 2012, sera bientôt déménagée dans cette Université. Cependant, en tant que composantes de l'Institut des Maladies de l'Appareil Digestif du CHU de Nantes (IMAD), son laboratoire se trouve aujourd'hui au CHU de Nantes, lieu où nous, lycéens de Monge, nous sommes rendus.

M LARDEUX, enseignant chercheur responsable du projet Passeport recherche en lien avec notre sujet nous ouvre les portes de l'Institut Inserm U913. Un laboratoire tout en longueur s'offre alors à notre vue.

Avant de nous permettre de réaliser nos interviews, il nous fait un rapide récapitulatif sur le fonctionnement de ce laboratoire. Il en profite alors pour nous proposer de le visiter par groupe de deux afin de découvrir son organisation, ce que nous acceptons avec joie.

Lors de notre visite, il nous précise que quatorze chercheurs et enseignants chercheurs de différentes spécialités telles que neurophysiologistes, biologistes cellulaires, gastroentérologues, neurologues et biochimistes, ainsi que quelques ingénieurs, doctorants, masters, stagiaires et enfin une technicienne, se partagent cet espace. Les paillasses sont communes et se trouvent au centre de la salle alors que sur les côtés sont placés les bureaux, où nous devinons les secrétaires ou techniciens.

Cette organisation privilégie donc l'ouverture, soit la communication entre chacun des membres et l'ambiance scientifique, ce qui nous semble être une bonne idée.

Il nous expliqua la réalisation et le but de quelques expériences en cours, ce que nous avons trouvé passionnant. Puis il nous présenta la plupart des salles (salle de réfrigération, réserve...), accompagnées de plusieurs explications. M LARDEUX a donc pris le temps de nous apporter des informations claires sur ce laboratoire.

A la fin de cette visite, nous avons la possibilité de réaliser nos interviews qui seront au nombre de douze : cette unité étant constituée de trente personnes. Nous vous en présenterons cinq par la suite, ce qui vous permettra de connaître leur rôle dans l'Unité et d'apprendre quelques précisions sur leur métier... ■

## Michel Neunlist

*Pour commencer notre journée, et comme première rencontre, nous avons pu interviewer Monsieur Michel Neunlist, le directeur de l'Unité INSERM U913. Son rôle est d'écrire des projets de recherche et de s'occuper des collaborations entre les différentes personnes du groupe.*

*« Bonjour, pour commencer, nous aimerions savoir en quoi consiste votre métier au sein de ce laboratoire.*

**Michel Neunlist :** Je suis donc le directeur de L'unité Inserm U913, je ne fais donc plus de rechercher, enfin si, de la recherche d'argent afin de faire fonctionner le laboratoire je réponds aux appels d'offre. Mais le rôle le plus important est de coordonner et animer les différents chercheurs qui travaillent dans ce laboratoire, et faciliter le développement de projet.

*- En parlant de chercheurs, combien en avez-vous sous votre responsabilité?*

**M-N :** Mon unité est une unité de 35 personnes environ.

*- Avez-vous déjà travaillé avec d'autres instituts de recherche ?*

**M-N :** Oui, tout-à fait, il y a déjà eu des collaborations locales avec le CHU et l'Inserm, des collaborations régionales ou interregionales avec par exemple le CHU de Rennes et enfin des collaborations internationales, avec en particulier la Suède, les autres pays européens et beaucoup avec les Etats-Unis.

*- Pour faire ce que vous faites aujourd'hui, quelles sont les études à réaliser ?*

**M-N :** Je suis ingénieur physicien de formation, j'ai réalisé une thèse à l'issue du diplôme d'ingénieur, puis je suis parti en ingénierie bio-médicale aux Etats-Unis, j'ai ensuite fait un stage post-doctoral en Allemagne sur les maladies du ventre et je suis revenu en France en 2000.

*- Alors pourquoi avoir choisi ce métier?*

**M-N :** Ce sont les aléas de la vie qui m'ont entraînés vers ce métier, sa flexibilité. J'ai aussi choisi de faire ce métier à cause de la curiosité, et je voulais trouver une vocation médicale, donc je me suis adapté.

*- Et avez-vous des projets d'évolution de carrière?*

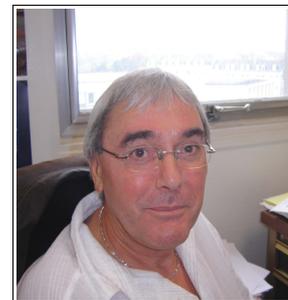
**M-N :** Etre directeur d'unité est déjà suffisant, et j'aimerais que nos recherches aient des retombées cliniques vers les patients.

*- Donc pour finir, vous aimez ce que vous faites?*

**M-N :** Oui mais moins qu'avant, puisque le côté pratique n'existe plus vraiment, je suis un peu déçu de ne plus pouvoir faire de recherches, mais je me sens privilégié puisque je prend du plaisir à faire mon travail. » ■



## Bernard Lardeux



*Bernard Lardeux, chercheur au sein de l'institut Inserm U913, a répondu à quelques-unes de nos questions au sujet du laboratoire et de sa motivation dans les recherches.*

*Quel est votre rôle dans le laboratoire ? En quoi cela consiste-t-il ?*

**Bernard Lardeux :** Comme chercheur, j'ai eu la responsabilité de conduire mon propre projet de recherche sur le "Rôle neuroprotecteur des cellules gliales entériques (partenaires cellulaires privilégiés des neurones entériques) dans des situations de stress oxydant". Avec Hind Abdo (actuellement Post-Doc à Stockholm) et Maxime Mahé (actuellement en Post-Doc à Cincinnati), nous avons montré le rôle clé du glutathion (molécule anti-oxydante formée de 3 acides aminés), Hind et Maxime étant deux doctorants que j'ai encadré pendant leur thèse. A côté de cette responsabilité, j'ai particulièrement travaillé à la diffusion de la connaissance scientifique au sein de notre labo et au transfert de technologies innovantes (expression des gènes, ciblage génétique) pour permettre de mieux résoudre des questions scientifiques.

*Quelles études avez-vous faites ?*

**B.L. :** Initialement, j'ai fait des études très orientées vers l'agronomie (c'est mon origine "paysanne") : Lycée agricole Laval (Bac D sciences agronomiques et techniques), Ecole d'ingénieurs agronomes Toulouse et Paris. Parallèlement, j'ai suivi des formations dans les Universités de Toulouse et de Paris pour obtenir finalement un doctorat de 3ème cycle et un doctorat d'Etat. Ces formations m'ont permis d'être recruté comme chercheur au CNRS depuis 1975 et de faire un post-Doc de 3 ans aux USA (Milton Hershey Medical Center Pennsylvania). Cela fait presque 40 ans que je travaille dans la recherche (c'est pas si mal !).

*Combien de personnes avez-vous sous votre responsabilité ?*

**B.L. :** Actuellement, la retraite approchant (en 2014), je n'ai pas pris de responsabilité d'encadrement mais je suis plus impliqué dans le transfert technologique et encore plus dans la vulgarisation scientifique pour l'unité 913, l'Institut des Maladies de l'Appareil Digestif (IMAD) et le CNRS.

*Pourquoi avez-vous choisi ce métier et pourquoi vous êtes-vous investi dans le passeport recherche ?*

**B.L. :** J'ai choisi ce métier de chercheur pour le PLAISIR de la découverte. Si on veut devenir chercheur, hier comme aujourd'hui, il faut aimer ce métier. La diffusion de la culture scientifique est une mission essentielle du chercheur. Je me suis donc investi dans la vulgarisation scientifique depuis longtemps, à Paris (Bichat) et à Nantes, et j'espère poursuivre encore pendant un certain temps (même à la retraite !). Le Passeport Recherche comme d'autres actions de vulgarisation scientifique permet de sensibiliser le monde des jeunes à la recherche et ses enjeux. Je ne pense pas être un élément clé du labo mais un chercheur parmi d'autres. J'ai participé à votre projet parce que je crois important de promouvoir la culture scientifique au travers de la vulgarisation scientifique (tout particulièrement vers les plus jeunes) mais aussi et surtout pour accompagner Sabrina Coquenlorge (Doctorante de notre labo) dans sa démarche initiale. C'est certainement Sabrina, la personne déterminante dans le montage de ce projet au niveau du labo.■

## Maddalena Tasselli, le portrait d'une doctorante



*Le vendredi 18 janvier, nous avons rencontré une jeune doctorante italienne dans le laboratoire. Elle nous a fait part des ses impressions et de son opinion sur ses recherches.*

**M**addalena Tasselli, originaire de Milano, est actuellement en troisième année de thèse dans le laboratoire INSERM U913. Sa douce voix et son accent mélodieux nous ont charmés et accompagnés tout au long de notre entretien. C'est armée de ses bottes en plastique qu'elle affronte quotidiennement le climat nantais avec courage et persévérance depuis maintenant trois ans.

Après avoir suivi la faculté de sciences en Italie pendant cinq ans, elle a travaillé une année comme ingénieur de recherche dans un institut. C'est alors qu'elle a rencontré Michel Neunlist qui lui a proposé une place de doctorante dans le laboratoire. A l'époque, elle ne savait pas vraiment quoi faire comme la plupart des jeunes de son âge, mais l'envie de partir à l'étranger l'a poussée à saisir cette opportunité. Aujourd'hui, elle partage son temps entre faculté des sciences où elle suit quelques cours, et le laboratoire où elle juge son rôle quelque peu accessoire. En effet, elle se sent lassée et frustrée car ses expériences ne sont toujours pas concluantes, elle n'arrive donc toujours pas à trouver le lien entre la maladie de Parkinson et le système nerveux entérique. Des études ont montré que dix à vingt ans avant les troubles mentaux (tremblements,...), des troubles digestifs surviennent chez les malades. On pourrait ainsi détecter la maladie plus tôt afin d'en améliorer les traitements. En effet, à l'heure actuelle, aucun traitement durable n'existe pour soigner la maladie.

Mais elle continue avec perspicacité ses recherches afin de se rendre utile, de faire avancer la recherche et ainsi d'améliorer notre vie.

Elle aimerait partir au Royaume-Uni, car la situation actuelle de son pays d'origine n'est pas favorable à la recherche. Ce domaine lui plaît, toutefois, elle a déjà pensé à une reconversion malgré le peu d'alternatives possibles au statut de chercheur. Mais elle se sent attirée par le métier d'enseignant. Elle pourrait également changer de projet, comme par exemple s'intéresser au système nerveux central mais la recherche d'une place dans un laboratoire est assez complexe.

Grâce à cet entretien, nous avons mieux compris le rôle d'un doctorant dans nos laboratoires, leur rythme de vie, et leurs recherches.■

*"elle n'arrive donc toujours pas à trouver le lien entre la maladie de Parkinson et le système nerveux entérique"*

leur lieu de travail. Ils peuvent également être amenés à travailler en soirée ou durant les week-ends.

# Être chercheur ... Ce que l'on ignore

*Chercheur, c'est « le plus beau des métiers » selon ceux qui l'exercent. Bien souvent pourtant, la société a une image faussée de cette profession à part entière qui englobe une large palette d'activités et de compétences ...*

**E**tre chercheur c'est surtout :

## **Etre passionné**

Un chercheur est avant tout une personne passionnée qui fait preuve d'une grande motivation pour suivre de longues études et ne compte pas ses heures passées au laboratoire.

## **Avoir l'esprit d'aventure et de découverte**

Un chercheur se confronte à l'inconnu. Il fait donc preuve, en plus d'une véritable passion pour les sciences, d'une certaine curiosité et d'une envie de faire avancer la recherche. Le côté humanitaire et la satisfaction face à l'obtention de résultats positifs à une expérience représentent chez certains une grande source de motivation.

## **Ne pas avoir d'horaires fixes**

Preuve de sa motivation, le chercheur n'a pas d'horaires fixes et peut être amené à travailler sur une expérience durant plusieurs heures d'affilé. « *Quand on aime on ne compte pas !* », cette expression résume bien l'état d'esprit des chercheurs de l'institut Inserm U 913, lesquels, en se levant le matin, ont hâte de rejoindre

## **Profiter d'une vie sociale**

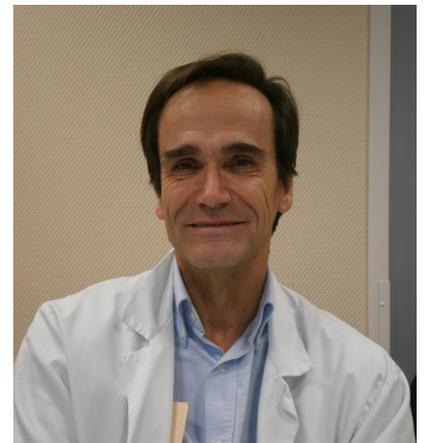
Trêve de stéréotypes. Contrairement aux idées forgées dans notre société, un chercheur ne passe pas sa vie derrière ses tubes à essais à mettre au point de nouvelles potions magiques, mais profite, lui aussi d'une vie sociale et a le temps de prendre soin de sa famille ou de partir en vacances.

## **Rechercher de l'argent**

La recherche n'a de cesse d'évoluer et peut nécessiter des coûts très élevés. L'une des préoccupations majeures des chercheurs est donc également de trouver des fonds financiers, ce qui peut s'avérer être une quête longue et difficile. ■



## L'expert : Stanislas Bruley des Varannes



**P**our finir en beauté notre journée intensive d'interviews, nous avons eu la chance de rencontrer le chef du service d'Hépatogastroentérologie et Assistance Nutritionnelle CHU Hôtel-Dieu de Nantes, Stanislas Bruley des Varannes. Il est également Directeur de l'Institut des Maladies de l'Appareil Digestif (IMAD). Autrement dit, il dirige l'institut qui rassemble des malades atteints de maladies de la nutrition ou du ventre. Cet homme, très captivé par son métier, a accepté avec plaisir de répondre à quelques questions.

### **Pourquoi avez-vous choisi ce métier ?**

Depuis longtemps je m'intéressais aux sciences humaines et naturelles de l'Homme et je m'interrogeais sur la morphologie humaine et l'aspect humain. A présent, j'aime m'occuper des malades et cela est très gratifiant, les malades me remercient constamment et je ressens une grande fierté. *(il sourit)*

**« Il faut avoir l'envie de partager ses découvertes et ses connaissances dans le but de raconter et créer ses idées et faire réagir. »**

### **Eclairer-nous davantage, vous arrive-t-il de travailler avec d'autres instituts de recherche ?**

Bien sur, nous travaillons avec des instituts locaux mais aussi étrangers. En effet, il est important de collaborer dans ce métier, pour échanger, partager les connaissances... Il faut avoir l'envie de partager ses découvertes et ses connaissances dans le but de raconter et créer ses idées et faire réagir. Le travail en équipe est très important.

### **Avez-vous des projets futurs pour votre Institut ?**

Oui, j'aimerais le rendre plus vivant et plus attractif. J'aimerais également améliorer la communication et faire comprendre aux autres pourquoi il est important de faire tout cela.

### **Une dernière question M Bruley des Varannes. Quel est votre rythme de travail ?**

Mon rythme de travail est soutenu mais j'aime cela. En effet, je travaille beaucoup. Mes horaires sont plus ou moins réguliers et j'ai des heures de gardes.

*Merci beaucoup M Bruley des Varannes pour toutes ces informations, grâce à vous, nous avons appris beaucoup de choses ! ■*



# Pour devenir ...

## Doctorant médecin



*Quelles sont les études à faire ?*

- faculté de médecine afin de devenir médecin ou chirurgien
- master 2 de science
- 2 ans de thèse (un an de moins que pour une thèse scientifique)

*Pourquoi choisir de reprendre ses études ?*

Il est impossible pour un chirurgien de s'arrêter d'exercer durant trois années. De plus, une personne exerçant ce métier a besoin de proximité avec ses patients mais il manque tout de même un côté technique à la médecine car le temps se partage entre consultation et opération chirurgicale. Ainsi, le métier de chercheur permet d'enlever une partie de la frustration causée par l'impossibilité d'expliquer certains phénomènes à ses patients. (la chirurgie digestive entraîne de nombreuses complications ce qui est un facteur de plus pour reprendre ses études quand on travaille dans ce domaine)

*Quelles sont les possibilités d'évolution ?*

Devenir professeur, c'est à dire continuer de faire de la recherche tout en exerçant le métier de chirurgien.

*Quel est le rythme de travail ?*

Il est très soutenu. Un doctorant médecin continu à exercer à l'hôpital durant sa formation de chercheur. Il faut donc trouver le temps pour s'occuper de ses patients mais aussi de faire ses recherches en laboratoire, tout en continuant les astreintes chirurgicales.

## Ingénieur d'étude



*Quelles sont les études à faire ?*

- baccalauréat scientifique
- faculté de sciences → une licence puis une maîtrise
- master 2 professionnel (DESC)
- commencer par le métier de technicien de laboratoire, puis assistant ingénieur, et enfin ingénieur d'études

*En quoi consiste ce métier ?*

Mettre en place de nouvelles approches expérimentales afin de répondre aux attentes des chercheurs. Ce travail se fait en lien avec d'autres instituts de recherches. En effet, il faut se tenir toujours au courant des nouvelles expériences et méthodes expérimentales afin de développer de nouvelles méthodes de recherches.

*Quelles sont les qualités nécessaires ?*

Il faut être patient, passionné, bricoleur, savoir s'adapter, avoir un bon niveau d'anglais principalement.

*Quels sont les inconvénients de ce métier ?*

C'est un métier précaire. En effet, certaines personnes peuvent attendre près de 10 ans avant d'obtenir leur premier CDI. Il faut savoir que les postes à pourvoir sont très rares.

*Quelles sont les possibilités d'évolution ?*

La seule possibilité d'évolution est de devenir ingénieur de recherches, mais cette promotion est difficile à obtenir. Il faut attendre une dizaine d'années minimum.

*Quels sont les horaires ?*

Ils sont très variables. Le rythme de travail est d'environ 40 heures par semaines. Mais cela peut varier en fonction de certaines expériences, en effet, il a déjà fallu rester 24 heures au laboratoire afin d'observer toutes les heures une expérience !

*Quel est le salaire ?*

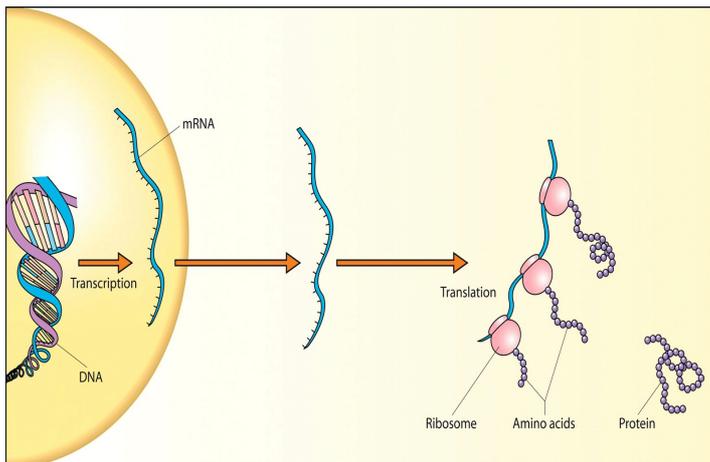
Il varie entre 1700 et 3000 € par mois, avec une évolution chaque année. ■

# L'expression des gènes : atelier sur les ARN messagers.

des gènes dans les échantillons et de comparer une éventuelle sur ou sous expression entre les conditions « normales » et « pathologique ».

En quoi consiste cette technique ?

Dans nos cellules, l'information génétique est contenue dans les chromosomes constitués d'ADN (Acide DésoxyriboNucléique). Chaque gène code une protéine. Pour cette synthèse l'ADN a besoin d'un intermédiaire : l'ARN messenger (Acide RiboNucléique). Il y a alors transcription de l'ADN double brin en ARN simple brin au sein du noyau, puis cet ARN messenger sera traduit dans le cytoplasme afin de pouvoir assembler les acides aminés nécessaires à la synthèse de la protéine.



Étape 1 : Il faut extraire l'ARN à partir de tissus ou de cellules.

Pour cela, on pratique une biopsie pour avoir du tissu frais puis on isole l'ARN qu'on souhaite étudié. Cette étape nous ne l'avons pas pratiquée.

Étape 2 : Il faut maintenant obtenir l'ADN correspondant à partir de ce fragment d'ARNm afin de pouvoir amplifier ce fragment d'ADN complémentaire (ADNc)

La synthèse d'ADNc est catalysée par des *transcriptases inverses* (reverse transcriptase RT en anglais). Ces enzymes sont des ADN polymérase ARN dépendantes, capables d'utiliser un brin d'ARN comme matrice pour catalyser la synthèse du brin d'ADN complémentaire (cf. tableau ci-dessous). Cela correspond effectivement à l'«inverse» d'une réaction de transcription de l'ADN en ARN. Comme toutes les ADN polymérase, les transcriptases inverses ne peuvent pas initier seules la synthèse d'un brin d'ADN. Elles ont besoin d'une amorce.

Les deux doctorants qui nous accueillent nous exposent le but de la manipulation...

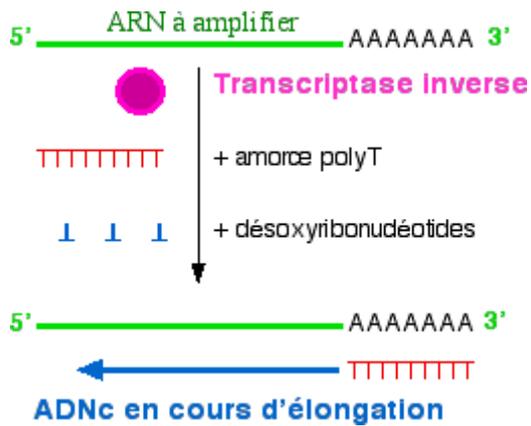
**« On cherche à savoir si un gène est sur ou sous exprimé lors d'une pathologie déterminée.**

**Ici, nous travaillerons avec le gène Slos bêta qui s'exprime dans le cerveau. On cherche à savoir si il s'exprime de la même manière dans l'intestin. »**

Pour pouvoir étudier l'expression d'un gène il faut le repérer sur l'ADN puis le copier de façon à amplifier le signal. Nous allons donc utiliser la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction). Cette technique permet d'étudier l'expression

ARN matrice	Appariement	ADNc synthétisé
A	avec	T
U	avec	A
G	avec	C
C	avec	G

Schéma simplifié du principe de la réaction de transcription inverse en présence d'amorce polyT



Étape 3 : Copies de l'ADNc d'intérêt grâce à une réaction en chaîne par polymérase (PCR).

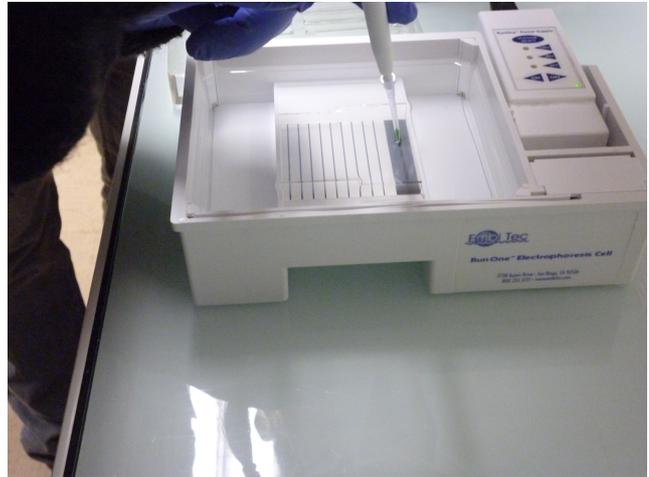
La réaction PCR (Polymerase Chain Reaction) permet d'amplifier *in vitro* une région spécifique de l'ADN donné afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'étudier.



Pour se faire, une série de réactions permettant la réplication d'une matrice d'ADN double brin est répétée en boucle. Ainsi, au cours de la réaction PCR, les produits obtenus à la fin de chaque cycle servent de matrice pour le cycle suivant, l'amplification est donc importante.

Étape 4 : Vérifier par électrophorèse sur gel l'ADNc obtenu

Il suffit de déposer des fragments obtenus sur gel d'agarose dans des puits proche de l'anode. Les fragments d'ADN étant chargé ils vont migrer sur le gel vers la cathode selon leur poids.



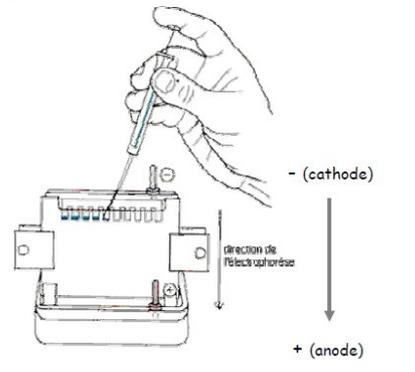
A l'issue de cela, les bandes sont révélées par Ultra-violet

*Nous avons apprécié les technologies de pointe utilisées. ■*

# Expression des gènes : atelier sur les protéines.

pouvoir placer les échantillons pour pouvoir les étudier. A l'aide d'une pipette nous allons placer chaque échantillons dans les puits bleus qu'on peut voir sur la photo.

Nous travaillons ici avec une protéine particulière la protéine GFAP pour observer s'il existe des différences entre celle existante dans les astrocytes du cerveau et celle existant dans les cellules gliales entériques de l'intestin. (Ce ne sont pas les mêmes cellules mais elles sont plus ou moins équivalents dans leurs fonctions). On réalise donc la manipulation avec des protéines obtenue par biopsie : protéines extraites du cortex frontal, de l'hippocampe, de la muqueuse colique et du muscle colique. La technique utilisée est le Western-Blot



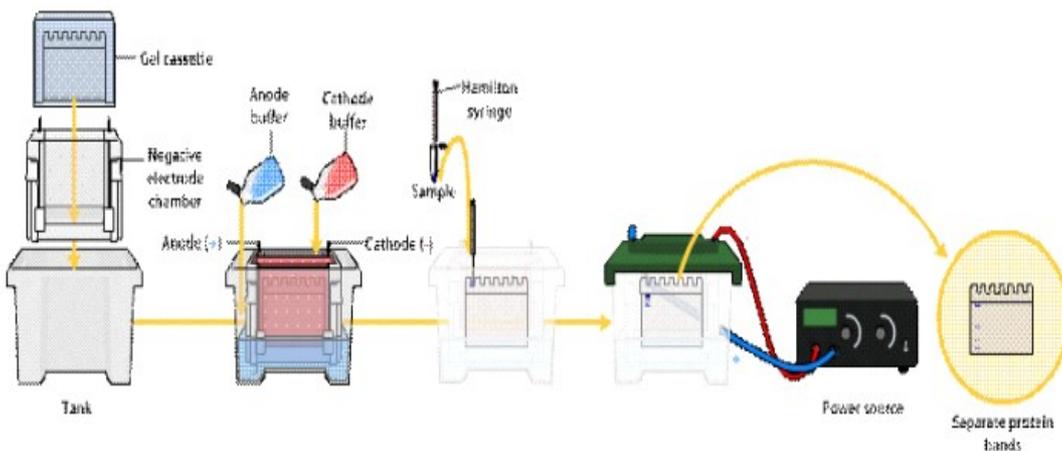
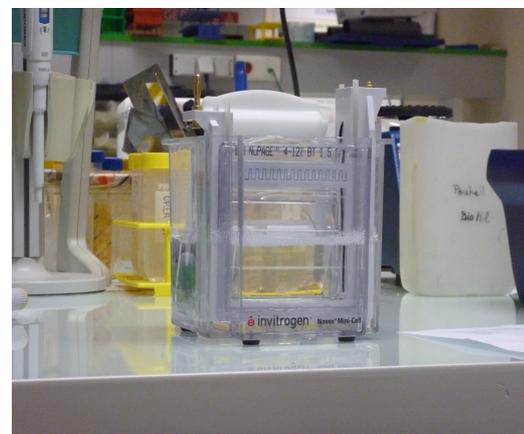
Le western blot permet de détecter et d'identifier des protéines. Il permet aussi d'évaluer une modification d'expression de protéines dans différentes conditions.

## Étape 1: Dénaturation des protéines avec du sodium dodécylsulfate et de la chaleur

On assiste à la linéarisation de la protéine qu'on charge négativement.

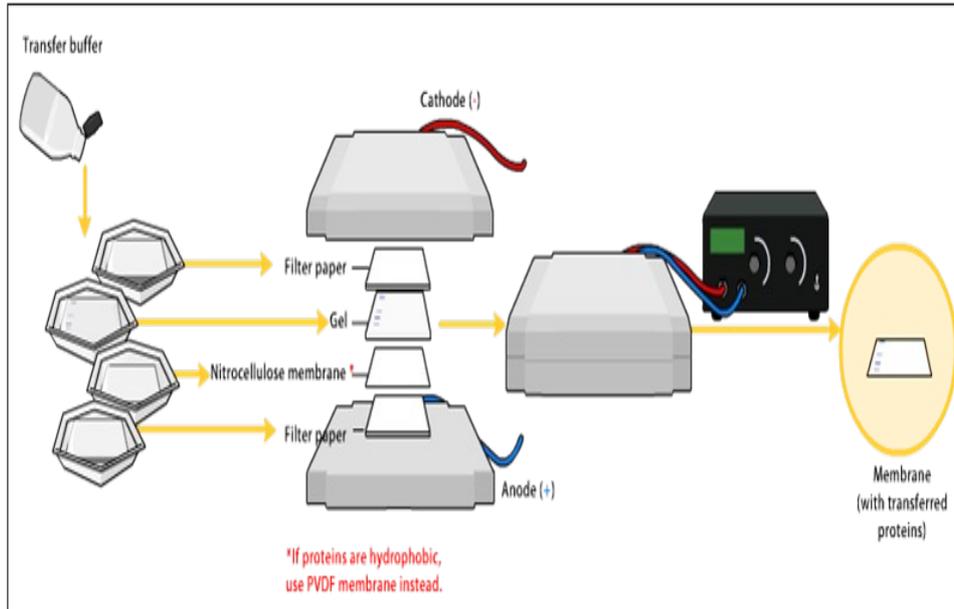
## Étape 2: échantillon sur gel

Une fois la première étape réalisée on va



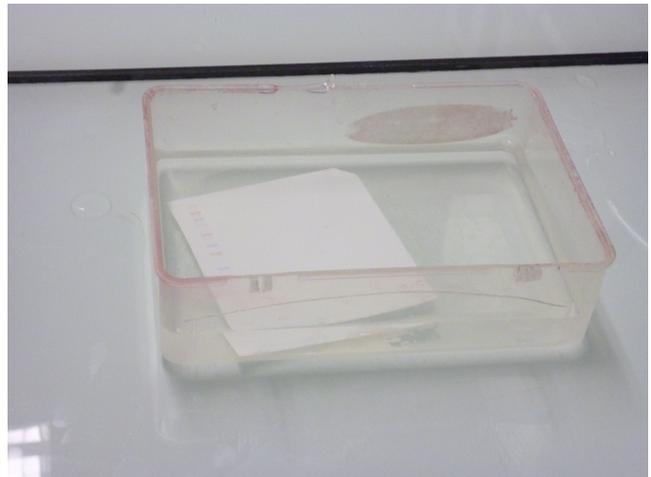
Une fois que les dépôts sont réalisés, il faut attendre que les protéines chargées négativement migrent vers la cathode selon leur poids.

**Étape 3:** Transfert sur nitrocellulose.



Afin de rendre les protéines accessibles à la détection par anticorps, elles sont transférées depuis le gel sur une membrane de nitrocellulose. La membrane est placée face-à-face avec le gel, et un courant électrique est appliqué aux grandes plaques sur l'un des deux côtés. Les protéines chargées migrent depuis le gel vers la membrane en conservant l'organisation relative qu'elles avaient dans le gel. Il résulte de ce transfert que les protéines sont exposées sur une surface mince, ce qui facilite les étapes de détection ultérieures.

La dernière étape consiste à révéler les protéines utiles en les mettant en contact avec des anticorps spécifiques. Le résultat n'a pas été visible (temps trop long) ■



# Modèles expérimentaux : La motricité.

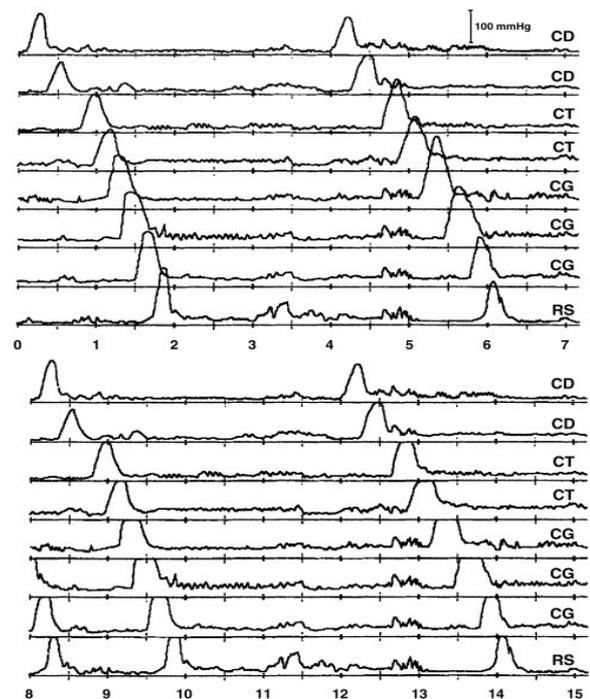
Durant notre visite d'une des sections de recherches du CHU : L'inserm U913, nous avons assisté à une expérience visant à montrer l'activité motrice de l'estomac.

En effet les chercheurs que nous avons rencontré ont reçu le matin même plusieurs échantillons d'estomac de femme obèse.

Les chercheurs de cette unité ont mis en culture ces échantillons. Dans ces cultures cellulaires les échantillons avaient de quoi subvenir à tous leurs besoins, c'est-à-dire que de l'oxygène et des nutriments, nécessaires à la survie des cellules, étaient régulièrement injectés. Une fois ce protocole mis en place, les chercheurs, à l'aide d'un stimulateur électrique, ont administré des décharges aux échantillons et observaient les réactions de chacun des sujets .



Les chercheurs, à l'aide d'un logiciel, observent les réactions des échantillons . En effet, le logiciel dessine une courbe du temps en fonction des contractions. La courbe est une courbe périodique. Les résultats de l'expérience démontrent que la vidange gastrique de la femme obèse se fait plus rapidement. A partir de ces observations, nous pouvons en déduire que la suractivité de l'estomac de la femme obèse est à l'origine de sa maladie. Celle-ci provoque une envie de faim constante et quasi-immédiate après le repas. Mais il reste encore à comprendre un tas de choses sur l'innervation de l'estomac et le pourquoi de ce dérèglement.



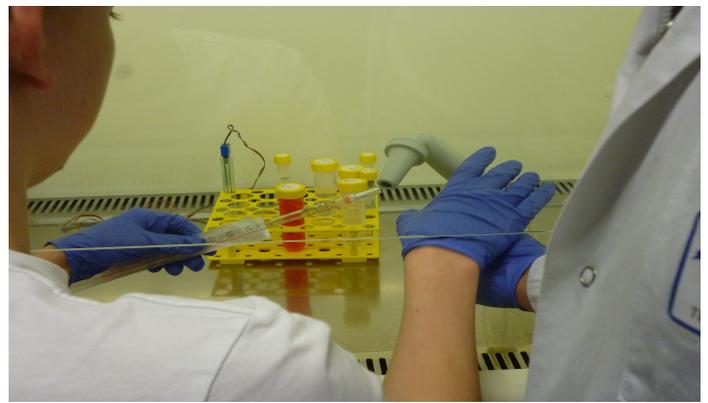
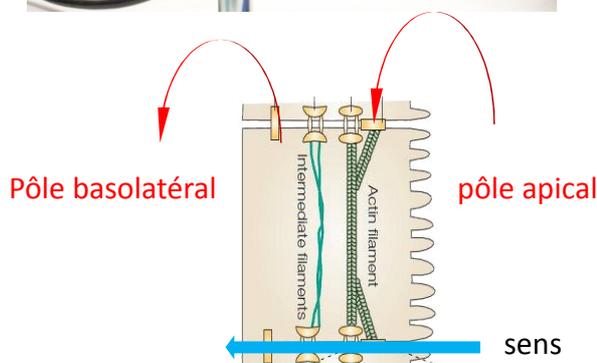
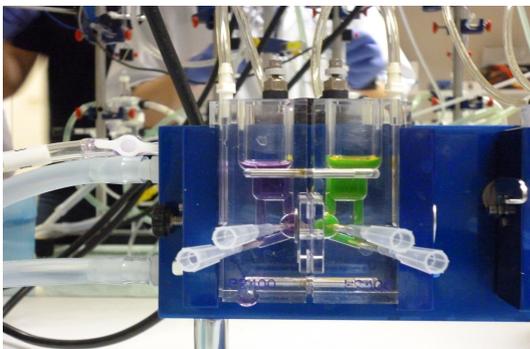
A partir de ce montage, nous pourrions essayer, dans un avenir proche, de mettre au point des traitements pour réduire cet effet de faim voire l'annuler. Il serait possible d'injecter dans les cultures cellulaires telle, ou telle substance...■

# Modèles expérimentaux : la perméabilité.

*La perméabilité, impossible de s'en passer !*

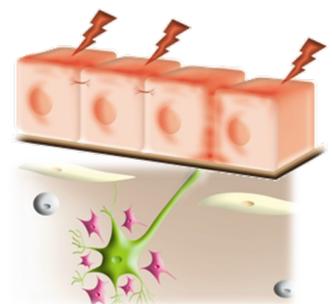
Lors de notre visite du laboratoire INSERM U913 nous avons eu la chance d'observer ainsi que de participer à deux expériences.

Nous avons tout d'abord expérimenté la perméabilité in vitro : sous hotte, nous avons, en conditions normales sans cellule inflammatoire, mesuré le passage de la fluorescence à travers la couche de cellules épithéliales. Puis, nous avons mesuré de nouveau le passage de la fluorescence après l'ajout d'agents inflammatoires. Nous avons ensuite observé que pour un temps donné la quantité de fluorescence passée a augmenté. On peut donc dire qu'en présence d'agents inflammatoires, la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale augmente.



Nous avons ensuite expérimenté la perméabilité ex vivo : biopsie en chambre de Ussing. Le but de cette expérience est de mesurer la perméabilité de biopsies de patients et comparer celle des patients «témoins» avec les patients malades. On place un fragment de cellule épithéliales au milieu des deux tubes de façon à ce que le pôle apical soit du côté du tube où le marqueur fluorescent est vert. De même façon à ce que le pôle basolatéral soit du côté du tube où le marqueur fluorescent est violet. Dans les 2 tubes, il y a la même quantité de marqueur et le sens est de droite à gauche. Ensuite, on mesure la fluorescence toutes les 30 minutes pendant 3 heures. On prélève 150microlitre de milieu basolatéral pour mesurer la fluorescence au «varioskan» (spectrophotomètre), puis on remet le milieu au côté basolatéral. On mesure donc la perméabilité de ce fragment de cellule épithéliales.

Le rôle de la barrière: Le rôle de la barrière épithéliale intestinale consiste premièrement à empêcher le passage des agents pathogènes, et permet aussi le passage des nutriments, de l'eau et de minéraux. Elle est constituée d'une mono couche cellulaire, d'une barrière sélective et d'un réseau complexe de protéines liant les cellules adjacentes. La perméabilité para cellulaire est la perméabilité entre deux cellules adjacentes. La perméabilité transcellulaire est la perméabilité à travers la cellule. Lors d'une Inflammation, il y a augmentation de perméabilité donc augmentation du passage des substances pathogènes ■



# Le ressenti des élèves

Suite au passeport recherche nous avons demandé aux élèves ce qu'il ont pensé de cette expérience, voici les questions que nous leur avons posé :

1 – Qu'est-ce que vous pensez du passeport recherche ?

- Globalement les réponses ont été mitigées, pour la première question les élèves se sont rangés de deux cotés bien distincts.

D'un coté, il y a les élèves qui en dégagent un point positif en estimant que ce fut intéressant : « Le fait de vulgariser la recherche scientifique est une excellente idée ». Certains ont surtout apprécié le fait de se rapprocher du monde scientifique, cela leur a permis de « passer au-delà des clichés ».

De l'autre coté d'autres ont qualifiés cette expérience comme étant inintéressante, « nulle », ils ont trouvé ça long et ennuyeux.

2 – Qu'est ce qu'il vous a apporté ?

- Ils ont quand même trouvé que le passeport recherche leur avait apporté beaucoup de choses positives, puisqu'il leur a permis de découvrir les métiers et les thèmes autour de la neurogastroantérologie. Cela a pu nous donner une idée plus précise sur leurs activités : « Leurs métiers sont intéressants, mais ils ne sont pas fait pour moi ».

En parallèle du rendu positif certains sont moins optimistes : « Nous avons appris des choses certes mais le sujet était un peu trop compliqué ».

Certains points de vue divergent totalement, puisque quelques-uns estiment en avoir appris beaucoup sur le ventre tandis que d'autres estiment « en avoir appris sur les métiers mais pas sur le sujet ».

3 – Est-ce que l'idée vous plait ?

- Les élèves trouvent un point d'entente sur l'idée globale du passeport recherche, en effet, tout le monde a trouvé ça bien : « C'est une bonne idée », « L'idée est bonne », « L'idée est très intéressante puisque nous avons pu vraiment découvrir par nous même ce sujet et les choses qui y sont liés grâce à ce projet ».

4 – Qu'auriez vous modifié ?

- Cependant si ils avaient pu modifier quelque chose cela aurait été le sujet. A l'unanimité les élèves auraient voulu changer le thème qu'ils ont trouvé « trop dur », « Il aurait fallu rendre le sujet plus accessible car au niveau du fonctionnement c'est très compliqué et on a un peu de mal à tout comprendre ».

5 – Est-ce que vous le referiez ?

- Comme pour la question 1 une partie des élèves se distinguent en refusant plutôt catégoriquement : « Non. C'est inutile, pas ludique, une perte de temps, les seules choses intéressantes durant le projet furent tout excepté le passeport. ».

Mais une majorité reste positive et répond avec enthousiasme : « Oui volontiers ! », « Oui mais avec un sujet différent ! », « Si le thème change, avec plaisir ! ».

**Un grand Merci à Madame Goutier,**  
**Nous remercions aussi l'équipe de l'Insem U913 de nous avoir accueilli et plus particulièrement :**  
**M Bernard LARDEUX et**  
**Mlle Sabrina Coquenlorge,**  
**pour leur disponibilité.**



**Lycée Monge-Chauvinère**

