

Une première à l'UCL

Les nanotechnologies pour étudier les maladies infectieuses

Via un microscope à force atomique, l'équipe du Pr Yves Dufrêne vient de découvrir le mécanisme d'attachement d'une levure pathogène aux cellules du corps humain. A terme, cette découverte pourrait déboucher sur la mise au point d'une alternative aux antifongiques ou aux antibiothérapies.

En collaboration avec des microbiologistes du Brooklyn College de New York, le Pr Yves Dufrêne, maître de recherches au FNRS et professeur à l'Institut de la matière condensée et des nanosciences à l'Université catholique de Louvain, et son collègue David Alsteens se sont intéressés à l'étude d'une levure, le *Candida albicans*. Ils ont cherché à comprendre comment cette dernière parvient à s'accrocher fermement aux cellules du corps humain, première étape clé conduisant

au processus infectieux.

Candida albicans est l'espèce de levure la plus importante et la plus connue du genre *Candida*. Elle fait partie de la flore habituelle de l'oro-pharynx ou du tube digestif et peut aussi être présente en faible quantité dans la flore vaginale normale. Elle provoque des infections fongiques essentiellement au niveau des muqueuses digestive et gynécologique. Les candidoses sont une cause importante de mortalité chez les patients immunodéprimés, ceux qui sont atteints du sida,

ceux qui sont sous chimiothérapie ou ceux qui viennent de subir une transplantation de moelle osseuse. Les candidémies sont caractérisées par une mortalité de l'ordre de 40%.

A l'échelle du nanomètre

«C'est dans le cadre de cette maladie et grâce aux outils des nanotechnologies, que nous nous sommes intéressés à la manière dont ces germes pathogènes s'attachent aux cellules du corps humain et provoquent des maladies infectieuses», précise Yves Dufrêne.

«Grâce à un microscope à force atomique, à l'aide d'une très fine pointe munie d'anticorps, des têtes chercheuses accrochées sur des nano-sondes, nous avons balayé la surface de la cellule de levure. Inventé en 1986, dans le sillage du microscope à effet tunnel, ce microscope à champ propre a connu un essor fulgurant et s'est imposé comme un outil incontournable de caractérisation des surfaces. Il permet d'observer à l'air ambiant ou même en milieu liquide les molécules individuelles d'une surface. La résolution exceptionnelle qu'il procure -son pouvoir grossissant équivaut à celui d'un microscope électronique-, sa simplicité de mise en œuvre et la possibilité

d'explorer des objets très variés, y compris des cellules vivantes, sont à l'origine de son succès. Plusieurs appareils de ce type existent à l'UCL et en Belgique mais nous sommes les seuls à l'utiliser pour l'observation des germes pathogènes.»

«A l'aide de têtes chercheuses, nous avons donc réussi à visualiser *Candida albicans*, à l'échelle inédite du nanomètre et surtout à observer la manière dont cette levure s'attache aux tissus humains. Les nombreuses nano-manipulations ont permis de cartographier les points d'accroche, à savoir les protéines d'adhésion de cette levure, et de démontrer qu'ils s'organisent en îlots nanométriques pour favoriser une adhésion plus importante et ainsi renforcer l'infection. Dans tout phénomène infectieux, cette question de l'accrochage à une cellule hôte est souvent primordiale.»

Thérapie anti-adhésive

Et le commun des mortels, qui subit les assauts du *Candida albicans*, que peut-il espérer de cette remarquable étude fondamentale, dont les résultats ont été publiés dans les *Proceedings of the National Academy of Sciences*?

«L'idée, c'est de réaliser, sur la base de notre méthode, de nouveaux tests fondamentaux. Nous pourrions faire un screening en amont d'une batterie de molécules afin de mettre au point des molécules thérapeutiques capables de ralentir, voire de bloquer le processus d'adhésion de la levure *Candida albicans*. Il s'agirait d'une thérapie anti-

adhésive, une alternative aux antifongiques ou aux antibiothérapies. Ces études pourraient être menées dans les prochaines années mais il ne faut pas rêver, le médicament n'est pas pour demain», admet humblement Yves Dufrêne.

Belle synergie

Toutefois, ce dernier, avec son équipe, et toujours en collaboration avec les microbiologistes du Brooklyn College de New York, souhaite prendre part à cette prochaine étape, qui consistera donc à tester des molécules.

«Il y a cinq années d'ici, lors d'un Congrès international, j'ai rencontré les microbiologistes new-yorkais, explique le spécialiste. Ils travaillaient depuis une vingtaine d'années déjà sur la candidose. Nous avons décidé de collaborer et le vrai travail a commencé il y a un peu plus de deux ans. Ils nous ont apporté leurs connaissances et le matériel biologique mais la manipulation a été faite dans notre laboratoire, essentiellement par mon collègue doctorant David Alsteens, tandis que j'étais chargé de diriger l'équipe. On peut dire qu'il s'agit d'une découverte belge, qui est le résultat d'une belle synergie. Des découvertes comme celle-là, on en fait une tous les cinq ans. C'est d'autant plus remarquable qu'il y a dix ans, ces techniques ne parlaient à personne».

Luc Ruidant

1. PNAS 8 novembre 2010



Les candidémies sont caractérisées par une mortalité de l'ordre de 40%.

Transplantation d'organe

Un programme pour booster le nombre de donneurs vivants

La Belgique manque cruellement de reins prélevés chez des donneurs. Un système d'échanges d'organes entre personnes vivantes résoudrait en partie ce problème. Le programme qui a été mis en place à cet égard ne connaît qu'un faible succès. L'Association belge de Transplantation veut lui donner plus de visibilité.

Le Dr Geert Roeyen travaille au service de chirurgie hépatobiliaire, transplantatoire et endocrinienne de l'UZ et est en même temps secrétaire du Comité Rein-Pancréas au sein de l'Association. «Ce comité a mis en place le Living Donor Exchange Program», explique le chirurgien. L'objectif est de faire augmenter le nombre de donneurs vivants.

Chaque année en Belgique, 350 greffes de rein sont effectuées. La durée moyenne du temps d'attente augmente lentement et est évaluée actuellement à 2-3 ans. Le nombre de refus d'un don ne diminue pas, malgré les changements de la législation en la matière et l'attention des médias. La qualité moyenne des reins provenant de donneurs décédés en état de mort cérébrale est en train de reculer ces dernières

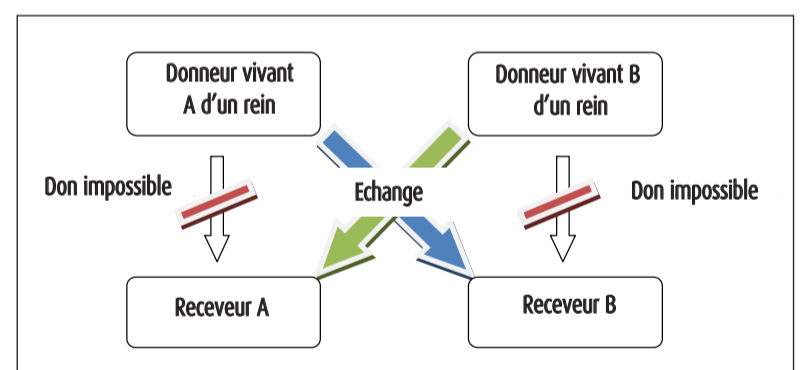
années. Ceci en raison de l'augmentation de l'âge moyen des donneurs en mort cérébrale, notamment du fait de la diminution du nombre de jeunes victimes d'accidents de la route. «C'est la raison pour laquelle on fait de plus en plus appel à des donneurs de rein vivants», commente Geert Roeyen. Pratiquement, un receveur bénéficie d'un don de rein de la part d'un membre de la famille, d'un conjoint ou d'un proche.

Incompatibilité

La qualité d'un rein prélevé chez un donneur vivant est meilleure que celle d'un rein provenant d'un donneur décédé en état de mort cérébrale. Geert Roeyen l'explique par le fait que les donneurs vivants ne sont pas exposés à une série de facteurs de stress qui induisent des

changements biologiques pendant les heures au cours desquelles le patient en mort cérébrale est maintenu en vie. «Cela se traduit également par de meilleurs résultats à long terme», précise le chirurgien. Chez les donneurs vivants qui font par ailleurs l'objet d'une sélection sérieuse, il y a peu de risques. La plupart des prélèvements se déroulent par voie laparoscopique. Des études ont montré qu'il n'y avait pas d'impact sur la morbidité ou la mortalité chez les donneurs.

Mais il peut arriver que le membre de la famille ne puisse se porter candidat parce que son groupe sanguin n'est pas compatible avec celui du receveur ou parce que celui-ci a précédemment connu une grossesse, subi des transfusions sanguines ou une greffe, qui l'auraient amené à développer des anticorps



contre les composants tissulaires du rein de son donneur vivant. Sur la base des chiffres de 2005, on évalue en Belgique à 32 le nombre de couples donneur-receveur ayant dû finalement renoncer à une greffe en raison d'un problème d'incompatibilité sanguine ou d'un essai croisé positif.

Don croisé

«Tous les couples donneur-receveur vivants qui, pour les raisons mentionnées plus haut, ne peuvent faire l'objet d'une transplantation ont été inscrits dans une banque de données. A l'aide d'un programme informatisé développé par Eurotransplant, on recherche pour le couple A un couple B dont le receveur réunit les conditions pour se faire greffer un rein du donneur du couple A (et vice versa, le donneur du couple B cède son rein au receveur du couple A (voir figure). Les reins des donneurs sont donc échangés entre les couples. On peut ainsi aider les receveurs en leur greffant un rein d'un donneur vivant», décrit le spécialiste.

Le Programme Living Donor Exchange est entré en vigueur dans tous les centres belges de transplantation (hôpitaux universitaires) depuis juin 2009. Jusqu'à présent, seule une dizaine de couples y participe, mais il n'a pas encore été possible de procéder à de véritables échanges d'organes parce qu'un tel programme n'est réalisable qu'à partir du moment où il y a suffisamment de candidats en liste, ceci pour augmenter les chances d'adéquation des couples.

Aux Pays-Bas, le programme a été mis en route depuis 2004 et se traduit par des résultats relativement favorables. Un peu plus de 50% des couples qui ont intégré ce programme ont pu bénéficier d'une greffe.

«Il est très important que les médecins, et surtout les néphrologues, soient au courant de ce programme de don croisé, conclut Roeyen. Cela permettrait d'augmenter le nombre de couples donneur-receveur candidats, et dès lors réduirait la liste d'attente.»

Guy Verhulst