

# Médecine **NEWSLETTER**

de la Faculté pour la Faculté

## Sommaire

Le microbiote sous le microscope

Cet automne,  
le diabète est à l'honneur

La médecine de premier recours,  
toujours une priorité pour  
la Faculté



# Le microbiote sous le microscope

**L'idée ancestrale que « l'homme est ce qu'il mange » est en passe de se vérifier: bien plus qu'un long tube digérant les aliments, l'intestin et son microbiote (soit l'ensemble des micro-organismes qui y vivent, dont des dizaines de milliards de bactéries), sont en dialogue constant avec le reste du corps, et influe ainsi sur notre santé.**

Ce n'est que récemment que les scientifiques ont commencé à réaliser l'étendue des relations entre le microbiote intestinal et son hôte humain. De plus en plus d'études mettent maintenant en lumière son impact sur la régulation d'une multitude de voies métaboliques, ainsi que sur la signalisation nerveuse et immunitaire qui pourraient être liées à certaines pathologies, interconnectant le tractus gastro-intestinal, la peau, le foie, le cerveau ainsi que de nombreux autres organes. Au cours des dernières années, les recherches sur le microbiote intestinal dévoilent peu à peu comment, en vivant en symbiose avec notre corps, il en assure le bon fonction-

nement. Ainsi, le microbiote paraît bien lié, de manière étroite, à de nombreuses maladies inflammatoires que ce soient les allergies ou certains troubles neuro-comportementaux.

L'intestin et ses près de deux kilos de bactéries jouent donc un rôle que la communauté scientifique commence seulement à appréhender, ouvrant tout un champ de possibilités de diagnostic, de pronostic, de traitement et de prise en charge, sans parler du suivi.

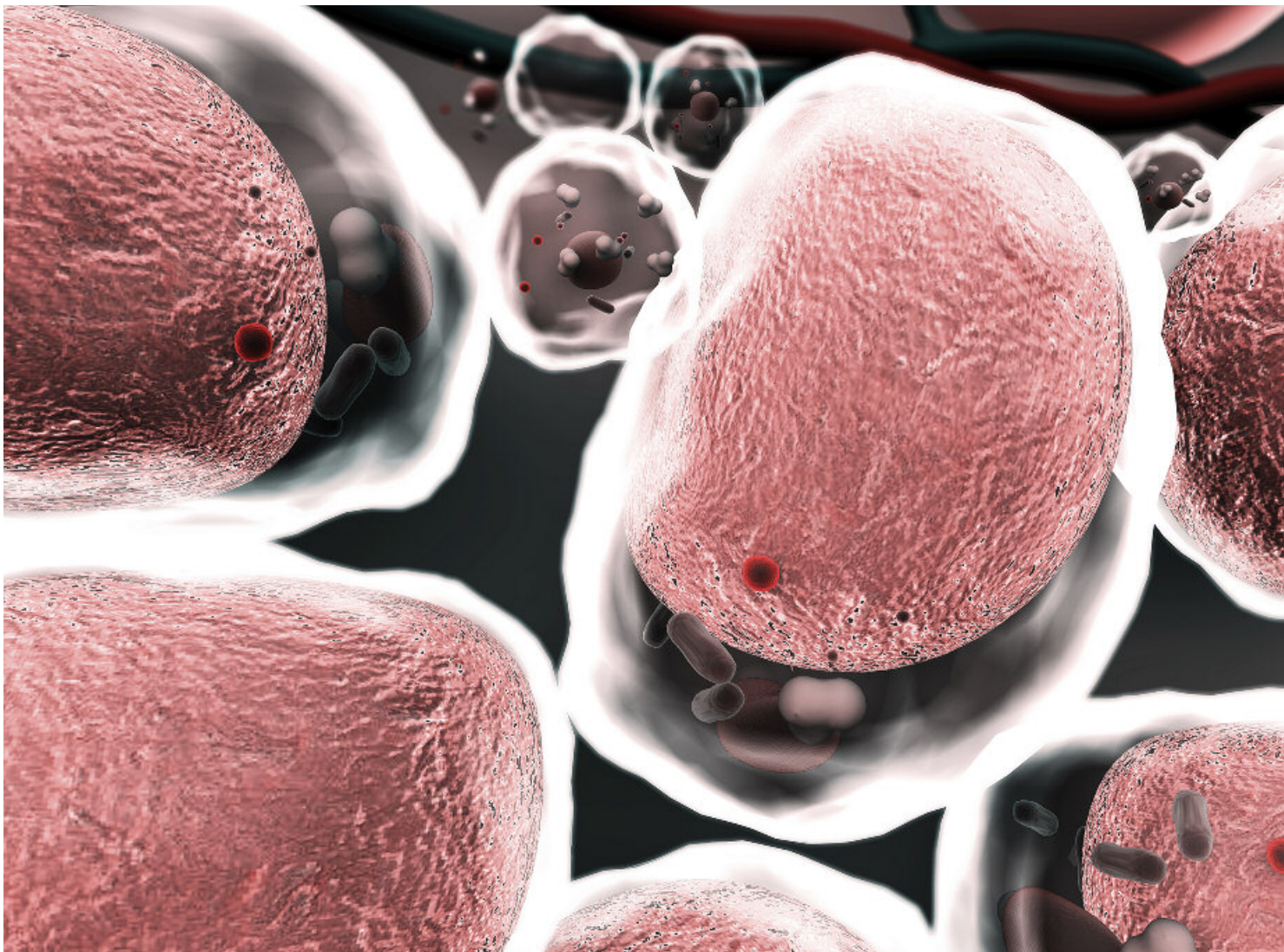
## **Le cerveau sous influence**

A travers ce phénomène symbiotique, le microbiote intestinal affecterait donc directement le comportement de l'être humain en influençant l'apparition et le développement de certaines maladies neuropsychiatriques telles que l'autisme, la dépression ou la maladie d'Alzheimer.

Les professeurs de la Faculté de médecine et des HUG Jacques Schrenzel, bactéri-

logue et infectiologue, et Giovanni Frisoni, neurologue et spécialiste de la maladie d'Alzheimer, se sont penchés sur le rôle essentiel du microbiote intestinal dans le fonctionnement du cerveau. En conviant au Campus Biotech, le 3 novembre dernier, près de 300 spécialistes internationaux, ils ont voulu à la fois explorer les dernières découvertes en la matière, et informer la communauté médicale de l'intérêt et des opportunités qu'offrent les récentes découvertes mettant en lumière les liens entre le microbiote intestinal et les maladies neuropsychiatriques.

«En réunissant ces spécialistes, nous voulons aussi rassembler, dans un réseau, les scientifiques suisses travaillant sur les effets du microbiote intestinal dans la maladie d'Alzheimer,» souligne Giovanni Frisoni, avant d'ajouter : «Nous sommes à l'aube d'un changement radical de paradigme dans notre manière d'appréhender les maladies neuropsychiatriques. L'Université de Genève, les HUG, et la Suisse en



général, avec sa dotation technologique et sa renommée en ce qui concerne la fiabilité du traitement du matériel biologique, est le lieu idéal pour étudier le lien entre les microbes intestinaux et les maladies du cerveau comme la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson».

### «Génération MB»

Afin de mieux comprendre le rôle réel du microbiote sur les maladies inflammatoires, et dans le cadre d'un projet pluri-départemental de la Faculté de médecine et des HUG, un groupe d'investigateurs incluant les professeurs Jacques Schrenzel, spécialiste de la génétique des bactéries, Philippe Eigenmann, pédiatre et Michel Boulvain, obstétricien, veut mettre sur pied une étude de grande ampleur et d'une approche particulièrement novatrice, appelée «Génération MB». «Nous savons déjà que la plupart des maladies inflammatoires – dont les allergies et l'autisme – sont caractérisées par des signes cliniques précoces ou des schémas spécifiques d'inflammation », indique Jacques Schrenzel. «Par contre, ce que nous ignorons encore, c'est le rôle du microbiote avant les premiers signes de la maladie.»

«Génération MB» vise donc à prélever des échantillons du microbiote intestinal de 4'000 femmes enceintes qui accoucheront aux HUG, puis de leurs enfants, de la naissance à l'âge de 3 ans. En comparant ces échantillons avec le parcours clinique de ces enfants et de leur mère, les scientifiques espèrent détecter comment certains événements (mode d'accouchement, allaitement ou non, une infection ou une maladie inflammatoire chez la mère comme chez l'enfant) peuvent influencer la composition du microbiote chez l'enfant. Il s'agira ensuite, rétrospectivement, d'établir s'il existe un lien entre des schémas spécifiques du microbiote et les marqueurs de maladies inflammatoires. «Si nous validons notre hypothèse en identifiant les éléments du microbiote qui peuvent déclencher une maladie – ou au contraire en protéger les enfants – nous parviendrons peut-être à modifier non seulement notre compréhension de ces maladies, mais aussi leur prise en charge et, à terme, la vie des patients et de leur famille», conclut le spécialiste.

Pour les professionnels de la santé intéressés par la question, le premier symposium valdo-genevois sur le microbiote et la nutrition se tiendra au CHUV le 11 février 2016.

### Guérir l'obésité ?

Le microbiote influence également la manière dont les calories sont absorbées par l'organisme, et comment les cellules grasses se développent. Les personnes souffrant d'obésité ont ainsi une composition microbiotique différente des personnes de corpulence normale. En comparant des souris dépourvues de microbiote à d'autres, dont le microbiote n'avait pas été modifié, puis en utilisant le



Quand modifier le microbiote réduit l'obésité : **Mirko Trajkovski** nous décrit ses travaux, publiés le 16 novembre dans *Nature Medicine* et le 3 décembre dans *Cell*.

### Votre hypothèse de départ ?

Tous les mammifères possèdent deux types de graisse : la brune, dont la fonction principale est de brûler des calories afin de produire de la chaleur, et la blanche, qui stocke l'énergie. En excès, la graisse blanche contribue à développer une résistance à l'insuline et favorise le diabète. La graisse brune, en revanche, augmente la sensibilité à l'insuline et freine l'obésité.

En cas d'exposition au froid ou à l'exercice, des cellules semblables à de la graisse brune – la graisse beige – peuvent se développer à l'intérieur du tissu adipeux blanc. Et plus il y a de graisse beige à l'intérieur du tissu adipeux blanc, plus le nombre de calories brûlées est élevé.

Nous avons donc supposé qu'en modifiant la quantité des différents types de graisse et l'équilibre entre ceux-ci nous pourrions voir un effet bénéfique sur le poids corporel de nos souris, ainsi que sur leur sensibilité à l'insuline.

### Première expérience : comment réagissent les souris sans microbiote ?

Nous observé que lorsque nous traitons des souris avec un cocktail d'antibiotiques à large spectre (ce qui supprime entièrement leur microbiote), les souris diminuaient leur prise de poids et augmentaient leur sensibilité à l'insuline, en comparaison aux souris avec un microbiote présent. Elles ont aussi beaucoup moins de graisse blanche, et beaucoup plus de graisse brune.

froid dans le but de modifier le microbiote, le professeur Mirko Trajkovski et son équipe, au Département de physiologie cellulaire et métabolisme, ont ainsi pu démontrer comment une modification du microbiote avait un effet remarquable sur l'obésité et sur la résistance à l'insuline, et sur la morphologie-même de l'intestin.

Prochaine étape : utiliser ces découvertes pour mettre au point des stratégies thérapeutiques anti-obésité efficaces. ■

### Comment ça marche ?

Il s'agit d'un mécanisme lié aux macrophages, des cellules du système immunitaire. Selon leur polarisation, ils changent de fonction. Lorsque le microbiote est absent, la graisse blanche secrète de petites protéines de signalisation agissant sur la polarisation des macrophage, qui activent alors le brunissement de la graisse blanche et réduisent l'obésité.

### Deuxième expérience, le froid...

En exposant des souris au froid, nous avons vu que la composition de leur microbiote est considérablement modifiée, et qu'elles deviennent plus minces et plus sensibles à l'insuline. De plus, la transplantation de ce «microbiote du froid» à des souris dépourvues de microbiote suffit à déclencher, chez ces dernières, le même effet sans exposition préalable au froid, notamment par le biais de l'augmentation de la présence de cellules beiges.

Mais les souris finissent par s'habituer au froid et leur perte de poids est atténuée. Ce qui se passe, c'est que le froid engendre la disparition, dans le microbiote, d'une bactérie essentielle, *Akkermansia muciniphila*, qui, en modifiant la morphologie de l'intestin, agit sur la manière dont il absorbe les nutriments. Lorsqu'on administre cette bactérie aux souris vivant dans le froid, elles se remettent à perdre du poids.

### De possibles applications?

La stimulation du développement de graisse beige pourrait bien constituer une solution pour réduire l'obésité et limiter la résistance à l'insuline. En raison du risque de résistance, il est assez irréaliste de traiter l'obésité par des antibiotiques à fortes doses. Par contre, la bactérie *Akkermansia muciniphila* constitue une piste prometteuse. A suivre dans nos prochaines recherches ! ■



# Cet automne, le diabète est à l'honneur

Touchant près de 500'000 personnes en Suisse, le diabète est un problème majeur de santé publique. Afin de renforcer la recherche en la matière, la Faculté de médecine crée un Centre facultaire du diabète.

Aujourd'hui, alors que la science devient plus compétitive, mais aussi plus collaborative, il est essentiel d'unir les forces de tous les chercheurs travaillant sur le diabète, quelle que soit leur spécialité. Le nouveau Centre facultaire du diabète, inauguré en octobre, vise ainsi à rassembler l'expertise de médecins et scientifiques afin d'améliorer l'enseignement et la recherche autour du diabète et des pathologies métaboliques associées. Il met l'accent sur l'importance des réseaux entre spécialistes afin de favoriser les découvertes et de mettre au point des stratégies préventives et thérapeutiques efficaces contre le diabète.

Le Centre facultaire du diabète établit un réseau formel entre 17 groupes de recherche. Ainsi, les scientifiques continueront à exceller dans leur domaine d'expertise propre - en recherche clinique,

fondamentale ou translationnelle - tout en participant activement à des recherches et des réflexions transdisciplinaires.

«Pour éviter que les médecins et les scientifiques travaillent en vase clos, nous voulions faciliter l'interaction entre les différents groupes de recherche», explique Roberto Coppari, coordinateur du Centre et professeur au Département de physiologie cellulaire et métabolisme. «C'est en encourageant les projets transversaux que les progrès cliniques verront le jour», ajoute la professeure Valérie Schwitzgebel, co-coordinatrice du Centre et responsable de l'Unité d'endocrinologie et de diabétologie pédiatriques des HUG. Les recherches s'orientent selon plusieurs axes: le métabolisme, la génétique, l'endocrinologie, la chirurgie ou encore l'immunologie.

## La recherche avance

Le Centre facultaire du diabète et ses chercheurs rencontrent déjà de beaux succès scientifiques: le professeur Pierre Maechler est ainsi le lauréat du Prix 2015 de la Fondation romande sur le diabète, qui récompense ses travaux sur les mécanismes de la perte de production d'insuline dans un contexte d'obésité. En étudiant les relations entre une activation des récepteurs à acides gras et le dysfonc-

tionnement des cellules beta-pancréatiques exposées aux graisses, il espère pouvoir protéger les cellules à insuline chez des personnes obèses.

Retrouvez également, en p. 3, les éclairages du professeur Mirko Trajkovski sur ses récentes découvertes concernant le microbiote et l'obésité.

## Le diabète dans votre smartphone

Comment les nouvelles technologies aident-elles les jeunes diabétiques à mieux gérer leur maladie? L'application WEBDIA, fruit d'une collaboration entre le père d'une enfant diabétique de type 1 suivi par l'équipe de la Prof. Schwitzgebel, et l'Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques des HUG, accompagne l'autonomie des enfants et de leurs parents en calculant, à partir du taux de glycémie, l'insuline à administrer et en déterminant la quantité de glucides contenus dans les aliments. Une étude clinique est en cours pour évaluer scientifiquement cette application.

WEBDIA est disponible gratuitement pour Apple, Android et Windows sur:

[www.webdia.ch](http://www.webdia.ch).

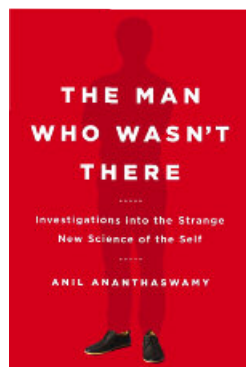
## Centre facultaire du diabète:

[www.unige.ch/medecine/diabetescentre](http://www.unige.ch/medecine/diabetescentre)

## A lire Quand le soi se modifie

Un livre revisite les travaux de chercheurs genevois sur l'épilepsie extatique et d'autres troubles de la conscience.

A la manière d'Oliver Sacks, le journaliste Anil Ananthaswamy nous emmène dans une découverte intimiste de troubles de la conscience du soi – de la schizophrénie à la maladie d'Alzheimer, en passant par le très curieux syndrome de Cotard, où le malade pense être déjà mort - et rend compte des dernières découvertes des neuroscientifiques



en la matière. Que se passe-t-il quand le cerveau dysfonctionne? Pourquoi certaines personnes rencontrent-elles leur double fantomatique? Où se situe le siège

de la conscience? En compagnie de médecins, de patients et de neuroscientifiques, nous entrons avec l'auteur dans le monde

étrange de la conscience. Un ouvrage, dont la presse américaine s'est largement fait l'écho, qui ouvre la réflexion par-delà la médecine, au plus profond de l'expérience humaine.

Dans son tour du monde des sciences de la conscience, Anil Ananthaswamy relate ainsi les travaux de deux chercheurs de la Faculté de

médecine: ceux d'Olaf Blanke qui travaille sur la décorporation, ainsi que ceux menés par Fabienne Picard, neurologue, spécialiste de l'épilepsie dite «extatique». La

chercheuse et ses patients font ainsi l'objet du 8<sup>e</sup> chapitre, «N'être personne, ici et maintenant».

**Anil Ananthaswamy, The Man Who Wasn't There. Dutton (August 4, 2015) ISBN : 978-0525954194**

## Mieux comprendre l'épilepsie

De Newton à César, nombreux sont les personnages célèbres qui, malgré ou grâce à leur épilepsie, ont marqué l'histoire. Malgré tout, cette maladie reste mal connue. Pour mieux connaître l'épilepsie, Fabienne Picard et son équipe proposent un film qui s'adresse aussi bien aux spécialistes qu'aux malades ou à leur famille. Conférence online:

[www.youtube.com/watch?v=JyPvmKgoIaY](http://www.youtube.com/watch?v=JyPvmKgoIaY)

# La médecine de premier recours, toujours une priorité pour la Faculté

L'Unité de médecine de premier recours fait peau neuve et devient l'Unité des internistes généralistes et pédiatres (UIGP). L'occasion de faire le point, avec Johanna Sommer, médecin interniste généraliste et responsable de l'UIGP, sur les actions menées, et en particulier sur la promotion

de la médecine interne générale et de la pédiatrie générale auprès des étudiants.



La pénurie de médecins de premier recours reste un des problèmes les plus aigus pour la santé en Suisse, en témoignent les nombreux débats actuels sur les politiques de santé et les mesures à mettre en œuvre. En effet, le nombre de médecins en formation choisissant cette filière est toujours insuffisant, ce qui peut mettre en péril, à terme, l'équilibre de notre système de santé.

**Dre Sommer, la Faculté de médecine a mis en place, depuis quelques années, des mesures incitatives. Quelles sont-elles?**

Une implication croissante de médecins praticiens non hospitaliers, à chaque étape du curriculum, démontre aux étudiants les attraits du métier de médecin généraliste - en médecine adulte ou pédiatrique- et les sensibilise au rôle de «chef d'orchestre» d'un réseau de soins comprenant différents acteurs et diverses structures.

Depuis l'été 2015, tous les étudiants de dernière année de médecine pratiquent un stage dans un cabinet de médecine interne générale ou de pédiatrie générale afin d'en découvrir la richesse au quotidien, les possibilités d'investigations et de thérapeutique, la collaboration avec les spécialistes ou les autres professions de soins. Ils ont surtout le privilège de rencontrer et d'accompagner sur le long terme une multitude de patients avec des problèmes médicaux variés et d'horizons culturels divers.

**Quels résultats constatez-vous ?**

Il est trop tôt pour en évaluer l'impact sur le choix de la profession. Nous œuvrons à changer l'image d'un médecin généraliste qui ne serait qu'un trieur, souvent non scientifique et qui se limite à des prises en

*« On ne manque pas de médecins en valeur absolue. On manque des bons médecins aux bons endroits pour répondre aux besoins de la population. »*

**Professeur Laurent Bernheim, vice-doyen en charge de l'enseignement**

soins psychosociaux. Nous cherchons à démontrer aux étudiants que le médecin interniste généraliste s'organise en groupes pour assurer la disponibilité, est passionné par son métier, repose ses connaissances sur une médecine scientifique et participe à la recherche dans son domaine. Les résultats sur l'image que se font les étudiants de notre spécialité devront être évalués d'ici à quelques années.

**L'UIGP met également en avant l'académisation de la médecine de premier recours. Qu'entendez-vous par là ?**

Nous participons activement, en collaboration avec les autres instituts universitaires romands de médecine de famille, à la recherche dans notre domaine, ainsi qu'à l'accompagnement des étudiants dans un travail de master en

médecine de premier recours. Plusieurs membres de l'équipe seront bientôt en position d'obtenir un titre académique de professeur, pour encadrer la relève académique de demain. Nous démontrons ainsi que notre spécialité est une branche académique à part entière.

**Plus largement, en tant que médecin «de ville», mais aussi en tant qu'enseignante et chercheuse à l'Université, quel avenir voyez-vous à la médecine générale? Quelle est sa place, face à une hyperspécialisation d'une médecine toujours plus technologique?**

Le rôle de médecin généraliste reste celui de premier contact pour l'ensemble de la population, le médecin qui peut régler une grande majorité des problèmes médicaux courants sans avoir besoin de faire recours à un spécialiste. C'est le médecin qui accompagne le patient tout au long de sa vie, et qui le prend en charge dans sa globalité quel que soit le problème.

Il est donc une ressource coût-efficace et le chef d'orchestre qui permet au patient de se retrouver dans un système de soins de plus en plus spécialisé mais aussi de plus en plus fragmenté ■

[www.unige.ch/medecine/uigp](http://www.unige.ch/medecine/uigp)

## Des membres de la Faculté distingués

**Dominique Soldati-Favre lauréate du Prix Cloëtta**

La professeure Dominique Soldati-Favre, vice-doyenne en charge de la recherche fondamentale, est l'une des principales expertes de Suisse en parasitologie. La Fondation Cloëtta récompense cette année sur les Apicomplexes, des parasites responsables notamment de la malaria et de la toxoplasmose. Ces recherches permettent de mieux comprendre les interactions entre l'hôte et le pathogène et les mécanismes moléculaires à l'œuvre, et ouvrent ainsi la voie à nouvelles stratégies de lutte contre ces maladies à dimension mondiale.

**La Fondation Crédit suisse récompense Antoine Geissbuhler pour la qualité de son enseignement**

Le Prof. Antoine Geissbuhler, directeur du Département de radiologie et informatique médicale et chef du Service de cybersanté et télémédecine des HUG est le lauréat du Crédit suisse Award for Best Teaching 2015. Ce prix récompense ses travaux sur l'enseignement en ligne au niveau global, dont le télé-enseignement médical dans une vingtaine de pays en développement via le réseau RAFT (Réseau en Afrique francophone pour la télé-médecine) et la direction du premier MOOC sur la santé globale à l'UNIGE

Tout l'agenda sur  
[www.unige.ch/medecine](http://www.unige.ch/medecine)

**3 décembre – 12h30 – CMU C150**

**Leçon d'adieu du prof. Pierre Pollack**,  
Département des neurosciences  
cliniques & Chef du service  
de neurologie, HUG  
« *Du concept de neuromodulation aux  
thérapeutiques : un long chemin* »

**4 décembre – 09h – CIS**

**Journée genevoise  
de la simulation en santé**  
Organisé par le CIS – Centre  
interprofessionnel de simulation

**10 décembre - 12h30 – CMU C150**

**Cycle Frontiers in Biomedicine**  
Prof. Marcel Tanner,  
Swiss Tropical & Public Health Institute  
« *Emerging and Re-Emerging Disease:  
Challenges for Science and Global  
Health* »

**17 décembre – 12h30 – CMU A250**

**Leçon d'adieu, Prof. Pierre Hoffmeyer**,  
Département de chirurgie,  
Directeur du département de chirurgie,  
HUG  
« *La chirurgie orthopédique:  
une spécialité en mutation* »

**31 décembre – délai de soumission**

**Prix Alex- F. Müller** en recherche  
clinique ou translationnelle

**15 janvier – délai de soumission**

**Prix Jean Tua 2016**, récompensant un  
travail dans les domaines de la  
cardiologie, de la rhumatologie et de  
l'oncologie.

**23 janvier – Uni Dufour – U600**

**Cérémonie de remise des diplômes  
de médecin**

**29 janvier – délai de soumission**

**Mise au concours de 6 bourses de  
recherches** par la Fondation  
Louis-Jeantet et la Fondation privée  
des HUG.  
[www.fondationhug.org](http://www.fondationhug.org)

**11 février - 13h45 - CHUV**

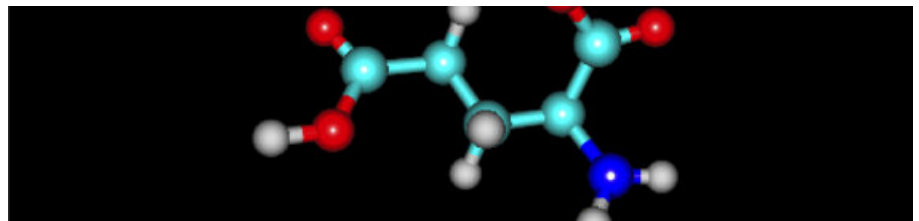
**1er symposium VD-GE sur nutrition  
et microbiote**



**Comment le cerveau trie nos souvenirs  
pendant le sommeil**

Une nouvelle étude révèle que le sommeil  
joue un rôle essentiel pour la mémoire.  
Pendant que nous dormons, notre cerveau  
réorganise nos souvenirs récents en renfor-  
çant ceux qui sont les plus importants au  
détriment de ceux qui le sont moins. Les

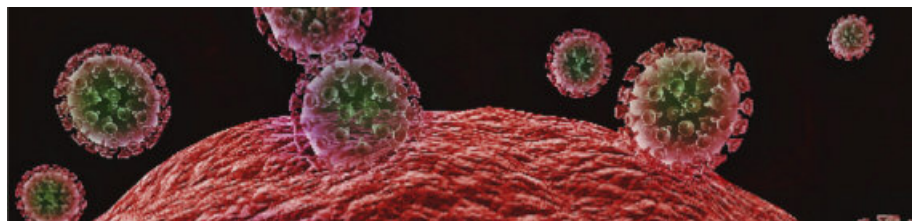
conclusions de cette étude réalisée sous la  
direction de Sophie Schwartz, professeure  
au Département des neurosciences fonda-  
mentales, sont publiées dans *eLife*.



**Le glutamate, une nourriture  
indispensable au cerveau**

Le glutamate est un acide aminé aux fonc-  
tions très diverses : dans le pancréas, il  
module l'activité des cellules beta-pancréa-  
tiques, responsables de la production  
d'insuline, alors que dans le cerveau, c'est  
en tant que neurotransmetteur exciteur  
qu'il est connu. Depuis quelques années, on  
le soupçonne de jouer un rôle plus impor-  
tant dans le fonctionnement cérébral. En

découvrant comment le glutamate est  
utilisé? par le cerveau pour lui fournir de  
l'énergie, le professeur Pierre Maechler, et  
son équipe, du Département de physiologie  
cellulaire et métabolisme, confirment  
aujourd'hui cette hypothèse et mettent en  
lumière des liens inattendus avec le reste  
du corps. Une découverte à lire dans  
*Cell Reports*.



**Les failles du VIH**

Le VIH est un virus complexe. Si les  
recherches menées depuis 30 ans ont  
permis de comprendre l'essentiel de son  
fonctionnement biologique, son processus  
infectieux conserve des zones d'ombre.  
L'une d'entre elles concerne le rôle exact  
joué par la protéine Nef pendant l'infection.  
Sans elle, le virus du VIH, affaibli, perd l'es-  
sentiel de son pouvoir pathogène. Il fallait  
alors identifier les mécanismes biologiques  
précis détruisant le caractère infectieux du

VIH et la protéine cellulaire responsable de  
ce phénomène. C'est maintenant chose  
faite. Le Dr Federico Santoni et le professeur  
Stylianos Antonarakis, du Département de  
médecine génétique et développement,  
avec des collègues de l'Université de Trento,  
ont décrypté cette faille importante dans  
l'arsenal d'attaque du virus: la protéine  
SERINC5. A lire dans *Nature*.

