



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#53

MAI 2022

Santé numérique

Peut-on tout
prédire ?

Dérives sectaires en santé
Une période de crise ?

Douleur
La sensibilité dépend du sexe

Dextérité
Les révolutions de la rééducation

ILLUSTRER UNE COUVERTURE DE MAGAZINE AVEC UNE INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Les expérimentations liées à l'intelligence artificielle (IA) dans le monde de l'art et du graphisme se multiplient, le plus souvent via un logiciel qui assiste le graphiste dans des tâches fastidieuses ou contraignantes. Récemment, des IA ont permis de générer des illustrations inédites de toutes pièces, en s'inspirant d'œuvres d'art ou d'images existantes. C'est avec une de ces IA qu'a été générée la couverture du magazine que vous tenez entre vos mains.

L'artiste et mathématicienne Katherine Crowson a écrit ce programme d'intelligence artificielle, nommé VQGAN+CLIP, en combinant deux modèles de réseaux de neurones complémentaires :

VQGAN génère des images à partir d'un texte, et CLIP permet d'évaluer si l'image créée correspond bien au texte saisi par l'utilisateur. Katherine Crowson a souhaité le rendre accessible au public grâce au service Google Colab. Son travail s'inspire de celui de l'artiste Ryan Murdoch, qui avait déjà combiné CLIP à une autre IA, nommée BigGAN.

Un réseau de neurones consiste en un programme informatique dont le fonctionnement s'inspire de celui du cerveau humain. Pour produire des images à partir d'un texte court, comme «recherche médicale» ou «médecine du futur», l'IA a été entraînée



Image générée par l'IA VQGAN+CLIP à partir du texte : « peinture de la Renaissance de l'avenir de la recherche médicale »

sur une très grande base de données d'images annotées, c'est-à-dire associées à un ensemble de mots décrivant leur contenu. Grâce à cet entraînement, l'IA a une

idée propre de ce à quoi ressemble une scène qui lui est décrite, et est capable de générer une image originale à partir de cette représentation.

Si certains résultats sont très impressionnants et questionnent les fondements même de l'art, l'intervention humaine reste indispensable pour obtenir un résultat plaisant pour un œil humain. En effet, l'IA n'est pas capable de juger de la qualité esthétique des images et trouve rapidement ses limites lorsque le texte entré par l'utilisateur est trop abstrait. L'enjeu consiste alors à trouver une formulation qui « parle » à l'IA, tout en correspondant à l'intention de l'utilisateur.

“ Pour générer la couverture de ce numéro, j'ai poussé l'IA à interpréter les concepts de santé et de recherche médicale. Une quarantaine d'essais de descriptions différentes auront été nécessaires pour aboutir à l'image qui a fait l'unanimité au sein de la rédaction. ”

Julia Sugier, graphiste - motion designer



Progression de la génération de l'image de couverture du magazine par l'IA VQGAN+CLIP à partir des mots clés : « santé et recherche médicale / illustration en couleurs / couleurs unies »

Sources :

<https://jvmiranda921.github.io/notebook/2021/08/08/clip-vqgan/>

[https://alexasteinbruck.medium.com/vqgan-clip-how-does-it-work-210a5dca5e52#:~:text=VQGAN%2BCLIP%20is%20a%20neural,\(and%20some%20other%20parameters\)](https://alexasteinbruck.medium.com/vqgan-clip-how-does-it-work-210a5dca5e52#:~:text=VQGAN%2BCLIP%20is%20a%20neural,(and%20some%20other%20parameters))

ÉDITO

**Xavier Tannier**

chercheur au Limics
(unité 1142 Inserm) à Paris

**Hugues Berry**

directeur de recherche au Liris
de Inria (UMR 5205)
à Villeurbanne

Révolutionner sans se presser

Les outils numériques fondés sur la prédiction ont bouleversé la vie quotidienne, le commerce, l'industrie, et sont en passe de métamorphoser certains pans de la médecine. Or, avec la forte exposition médiatique de l'intelligence artificielle (IA) en santé, il est facile d'oublier que ce domaine est encore jeune, et qu'il doit faire ses preuves ! Malgré les promesses immenses de la santé numérique, l'intérêt médical de ces nouveaux outils doit toujours être rigoureusement interrogé - et la collecte des données de santé, encadrée - pour garantir leur qualité et leur sécurité. À terme, les approches de l'IA pour la santé ne pourront pas être de simples adaptations des techniques conçues initialement pour d'autres domaines, comme la vision par ordinateur, l'analyse

du web ou la reconnaissance optique de caractères... il faudra développer des méthodes spécifiques, et les hybrider avec des connaissances expertes. C'est déjà le cas avec certaines approches d'IA symbolique qui s'appuient sur le raisonnement médical. Pour cela, il est crucial de favoriser les coopérations entre les professionnels de santé et les experts en mathématiques appliquées et en informatique. Enfin, parce que l'innovation numérique doit absolument rester bénéfique pour la société - dans le sens d'une intelligence humaine assistée par la machine -, la résolution des nouvelles questions éthiques liées à la protection des données des patients, à l'accessibilité des outils, à l'aggravation de la fracture numérique ou à l'impact environnemental de l'analyse de données massives sera déterminante. L'Europe, avec sa capacité de recherche et des lois plus protectrices, est en mesure de peser dans ces progrès, et dans les choix qui seront faits à l'avenir.

SOMMAIRE

- 4 À LA UNE**
Dérives sectaires en santé Une période de crise ?
- 6 ACTUALITÉS**
C'EST FONDAMENTAL
Obésité Le gras, c'est délicat
Mélanome Quand la peau entre en résistance
Maladies cardiométaboliques Microbiote et médicaments, l'œuf ou la poule ?
- 12 C'EST NOTRE SANTÉ**
Douleur La sensibilité dépend du sexe
- 16 C'EST POUR DEMAIN**
Dextérité Les révolutions de la rééducation
- 19 C'EST AILLEURS**
États-Unis/Sclérose en plaques La piste virale en question
- 20 TÊTES CHERCHEUSES**
À L'HONNEUR
Valérie Gabelica La preuve par la mesure

- 22 L'INSTANT OÙ**
Corine Bertolotto « Nous avons identifié un nouveau facteur de risque au mélanome cutané »
- 23 PREMIER SUCCÈS**
Bertrand Gachon Prévenir les risques de rupture du périnée à l'accouchement
- 36 REPORTAGE**
Neuro-immunologie Quand le spectre laisse des traces
- 40 ENTREPRENDRE**
Maladies cardiovasculaires Des salves d'ultrasons pour libérer la valve
- 42 OPINIONS**
Patients experts Des risques de dévoiement ?
- 44 VIE DE L'INSERM**
Lorier Pour une culture éthique et responsable partagée
- 46 BLOC-NOTES**
Livre Huis-clos avec un virus
Parc d'activités Science Expériences

GRAND ANGLE



SANTÉ NUMÉRIQUE

Peut-on
tout prédire ?

DÉRIVES SECTAIRES EN SANTÉ

Une période de crise ?

C'est un phénomène encore insuffisamment connu : les dérives sectaires constituent un risque sérieux dans le domaine de la santé... Mais quelles formes empruntent-elles ? Quelle est l'ampleur de ce phénomène en France ? Peut-on les prévenir ? Des éléments de réponse se dessinent.

Près de 30 % des Français, soit 1 sur 3, considèrent que la santé est un domaine menacé par les dérives sectaires : c'est la conclusion d'une enquête publiée en janvier 2022 par l'Union nationale de défense des familles et de l'individu et l'institut de sondage Odoxa, menée auprès de 1 006 adultes. Même si ces craintes sont plus importantes encore dans le domaine de la religion (74 %) et du développement personnel (50 %), elles sont en tout cas très fondées : la santé est désormais

le sujet de préoccupation le plus important pour la Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires (Miviludes), puisqu'elle concerne près de 38 % des signalements reçus entre 2019 et 2020. « *Il est vraiment temps que la recherche médicale étudie en profondeur ce risque* », alerte **Bruno Falissard**, psychiatre et directeur du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif.

De la crise à l'emprise

Selon la Miviludes, une dérive sectaire se caractérise par « *la mise en œuvre, par un groupe organisé ou par un individu isolé, de pressions ou de techniques ayant pour but de créer, de maintenir ou d'exploiter chez une personne un état de sujétion* » : **psychologique ou physique, la privant d'une partie de son libre arbitre**. Dans le domaine de la santé, ce danger est favorisé par « *la souffrance ou l'inquiétude liées à une maladie, et la confiance accordée au "soignant"* ». *Lesquelles fragilisent le patient et l'exposent au risque qu'un pseudo-thérapeute en profite pour exercer une emprise sur lui* », précise Bruno Falissard. Or sous emprise, « *le patient peut non seulement se voir soutirer une somme importante, subir des violences sexuelles, et rompre les liens avec ses proches, mais aussi – dans des domaines plus spécifiques au champ de la santé – perdre des chances de guérison en renonçant à des soins éprouvés, et mettre en danger la collectivité en cas de refus, par exemple, de la vaccination, si le discours sectaire est anti-vaccins...* », développe le psychiatre.

Or, contrairement à ce que pense la majorité de Français (76 % selon l'enquête Odoxa citée plus haut), ne sont pas à risque uniquement « *les personnes dépressives, en situation de précarité et les adolescents* » : n'importe qui, fragilisé par une maladie ou en quête d'une bonne



↑ L'auriculothérapie s'appuie sur les points d'acupuncture dans l'oreille. Elle a fait l'objet d'un rapport thématique de l'Inserm en 2013.

⚡ **Sujétion.** Situation d'une personne soumise à une autorité souveraine

Bruno Falissard :
unité 1018 Inserm/Institut Pasteur/
Université de Versailles-Saint-
Quentin-en Yvelines

Depuis 2010, l'Inserm a produit pas moins de 12 rapports thématiques évaluant l'efficacité et les risques de plusieurs pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique : mésothérapie, chiropratique, décodage biologique, ostéopathie, auriculothérapie, acupuncture, jeûne, hypnose, kinésiologie, étio-pathie, cryothérapie du corps entier et sophrologie. Souvent ces documents concluent à un faible niveau de preuves d'efficacité selon les critères de la recherche médicale, mais aussi au manque de travaux dans ces domaines.

Pour en savoir plus : inserm.fr, rubrique Rapports thématiques

santé, peut être victime d'un pseudo-thérapeute. « *Il n'y a vraiment pas de profil type* », confirme Samir Khalfaoui, conseiller santé à la Miviludes. Entre 2019 et 2020, la mission a recueilli pas moins de 730 saisines touchant à la santé. Mais là encore, l'arbre cache la forêt... « *Nous manquons d'outils spécifiques pour chiffrer rigoureusement ce phénomène. De plus, la majorité des victimes éprouvent un sentiment de honte qui les dissuade de faire un signalement ou de raconter leur expérience* », explique Samir Khalfaoui.

Des terrains propices

En théorie, le risque de dérives sectaires peut concerner tous les types de soins, y compris ceux dispensés par des praticiens formés à la médecine académique. Cependant, « *ce risque est majeur dans le domaine des médecines alternatives [acupuncture, hypnose, ostéopathie, sophrologie... ndlr.]* », souligne Bruno Falissard, qui a coordonné plusieurs rapports thématiques de l'Inserm sur ces pratiques. Et pour cause : « *En plus d'être mal évaluées, voire pas du tout, ces approches ne sont pas réglementées, ni standardisées. Résultat, n'importe qui peut se prétendre thérapeute et appliquer des idées ou protocoles de soin plus ou moins fantaisistes. Ce qui accroît le risque d'emprise.* »

D'après la Miviludes, il existe désormais plus de 400 pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique ; et 4 Français sur 10 y recourent, dont 60 % parmi les malades du cancer. De fait, « *l'engouement pour les soins alternatifs n'est pas nouveau : il est né dans les années 1970, avec l'idéologie New Age [en faveur d'une société alternative et holistique et d'un retour à la nature, ndlr.]. Ceci dit, ce phénomène a une visibilité accrue depuis la crise sanitaire : du fait de l'absence initiale de traitement et de la mise au point rapide du vaccin anti-Covid, beaucoup de personnes se sont détournées de la médecine conventionnelle jugée décevante, au profit des pratiques alternatives* », contextualise Stéphane François, politologue et historien des idées en Belgique.

Évaluer sans attendre

La recherche médicale peut-elle évaluer rigoureusement les techniques de soin empiriques pour aider à leur intégration aux parcours médicaux, et réduire



Le fort attrait pour les soins alternatifs, et donc le risque de dérives sectaires associé, est apparu dans les années 1970, avec le mouvement New Age.

ainsi le risque de dérives sectaires ? « *Absolument !* », répond **Grégory Ninot**, co-directeur de l'Institut Desbrest d'épidémiologie et de santé publique à Montpellier. En octobre 2021, le chercheur a lancé la Société savante des interventions non médicamenteuses. Elle est chargée de faciliter leur intégration dans le système de santé quand elles s'avèrent efficaces, et de les distinguer des pratiques alternatives à risque sectaire – comme l'iridologie, qui vise à évaluer l'état de santé d'une personne par l'examen de son iris, ou la sylvothérapie, qui propose de se soigner au contact des arbres. Considérées comme des médecines douces par le grand public, elles n'ont pas bénéficié d'études cliniques visant à évaluer leurs bénéfices et risques. « *Entre autres, notre société savante œuvre à faire reconnaître un modèle unique de validation et de surveillance des interventions non médicamenteuses, comme ce fût le cas il y a 50 ans pour les médicaments* », souligne Grégory Ninot.

De son côté, Samir Khalfaoui plaide pour la réactivation, par le ministère de la Santé, d'une autre structure qui évaluerait les pratiques à risque ou prometteuses : le Groupe d'appui technique sur les pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique, qui impliquait l'Inserm. Créé en 2009 et dissout en 2020 (suite à un décret sur la suppression des commissions administratives à caractère consultatif), « *ce groupe a rendu d'excellents travaux sur l'évaluation de ce type d'approches* », commente-t-il. En attendant que la recherche avance, « *il faut se méfier des praticiens qui facturent des sommes importantes, dénigrent les traitements proposés par le médecin traitant et/ou poussent à couper les liens avec le système de santé ou les proches* », conseille Bruno Falissard. En cette matière, le guide *Santé et dérives sectaires* publié par la Miviludes sera de précieux conseil. Enfin, pour améliorer la prévention des risques sectaires, le gouvernement a lancé en 2021 un appel à projets national doté d'une enveloppe d'un million d'euros. De quoi accélérer la recherche contre les dérives en santé ?

Kheira Bettayeb

Grégory Ninot :
unité d'accueil UA11 Inserm/
Université de Montpellier

↳ Odoxa. *Les Français et le phénomène sectaire*, 17 janvier 2020 ; odoxa.fr/sondage/les-francais-et-les-derives-sectaires

↳ Miviludes. *Rapport annuel d'activité 2018-2020*, juillet 2021 ; miviludes.interieur.gouv.fr/publications-de-la-miviludes/rapports-annuels/rapport-annuel-dactivite-2018-2020

↳ Miviludes. *Santé et dérives sectaires*, mars 2018. La documentation française ; miviludes.interieur.gouv.fr/sites/default/files/publications/francais/guide_sante_mars_2018_web.pdf

Pour en savoir plus :

G. Ninot. *100 médecines douces validées par la science*, janvier 2022, Belin

OBÉSITÉ

Le gras,
c'est délicat

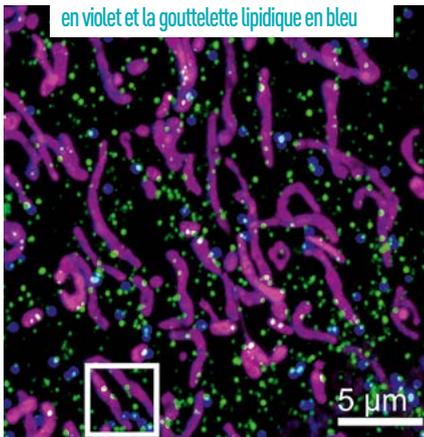
La seipine est une protéine indispensable au bon fonctionnement de nos adipocytes, les cellules qui constituent le tissu adipeux. Ces dernières contribuent au stockage des lipides ainsi qu'à la synthèse de l'énergie de ces cellules. Lorsqu'elles font défaut, le tissu adipeux dysfonctionne... par exemple, en cas d'obésité.

« Une protéine dont l'absence entraîne la disparition quasi totale d'un organe est forcément importante ! »

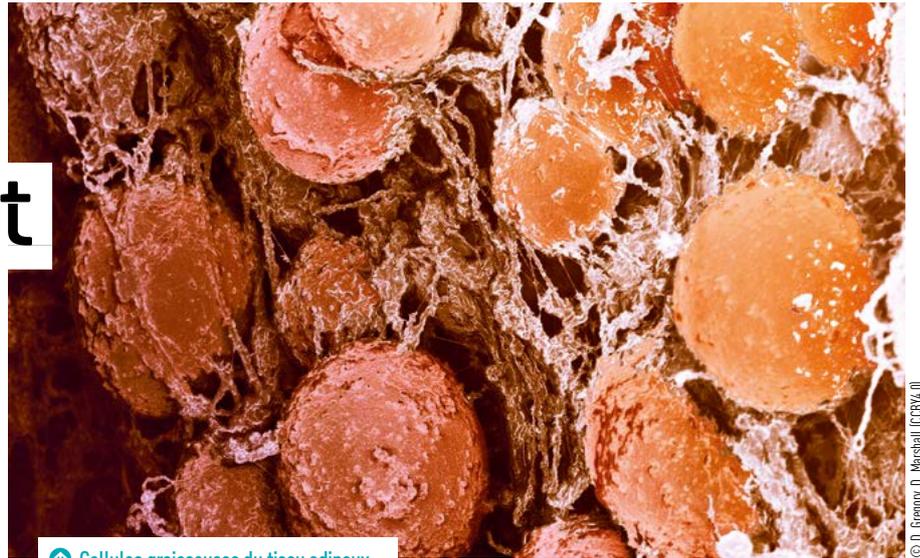
Cette protéine qu'évoque Xavier Prieur, chercheur à l'Institut du thorax, à Nantes, c'est la seipine, codée par le gène *BSCL2*. Des travaux ont montré que les patients dont ce gène est muté n'ont pas de tissu adipeux : ils sont affectés par une maladie rare, appelée lipodystrophie généralisée congénitale. En l'absence d'adipocytes, les graisses sont stockées ailleurs dans le corps – le foie par exemple –, ce qui engendre des problèmes de santé.

BSCL2 a été découvert au début des années 2000, grâce à l'analyse génétique de

Cellule humaine dans lesquelles on peut voir la seipine en vert, les mitochondries en violet et la gouttelette lipidique en bleu



© Adapté de Combati et al.



Cellules graisseuses du tissu adipeux

© D. Gregory, D. Marshall (CCBY4.0)

familles consanguines au Liban. Depuis, son lien avec les graisses a été mis en évidence : on sait par exemple que la seipine joue un rôle dans le transfert des lipides vers les gouttelettes lipidiques, situées au cœur de la cellule et dans lesquelles ils sont stockés. Mais cela n'explique pas l'effondrement total du tissu adipeux en l'absence de cette protéine. « Nous avons montré, grâce à des modèles murins sur lesquels nous pouvons stopper l'expression de *BSCL2* à tout moment, que cette inhibition entraîne la mort d'un quart des adipocytes en 15 jours, et la totalité ou presque au bout de trois mois », rapporte le chercheur, qui a dirigé les travaux.

Ce qu'a découvert son équipe, c'est que la seipine ne se contente pas de jouer un rôle dans le stockage des lipides. Elle possède également une fonction vitale pour la cellule : « Nos observations indiquent que son activité dépend de l'ingestion de nourriture, explique Xavier Prieur. Juste après la prise alimentaire, quand il y a un fort apport de lipides, on trouve la seipine à proximité des gouttelettes lipidiques, où elle participe au stockage des graisses. À distance des repas, elle contribue au transfert de calcium entre le réticulum endoplasmique, un organite cellulaire dédié à la synthèse des protéines et sur lequel elle est fixée, et la mitochondrie, la centrale énergétique de la cellule. » L'entrée de calcium induit la synthèse d'ATP[⚡] par la mitochondrie, indispensable au fonctionnement et à la

survie de l'adipocyte. C'est en utilisant la microscopie électronique que les chercheurs, en collaboration avec une équipe finlandaise, ont localisé la seipine. Ils ont également réalisé des analyses fonctionnelles : en supprimant la seipine des cellules adipeuses, les échanges de calcium étaient fortement réduits.

Au cours de ces observations, l'équipe a remarqué que la seipine se loge dans une région bien particulière des adipocytes, là où la mitochondrie et le réticulum endoplasmique sont très proches : c'est la zone MAM – pour membrane associée aux mitochondries. « Actuellement, ces MAM sont sous les feux de la rampe, explique Xavier Prieur. De plus en plus de travaux suggèrent qu'elles contribuent à l'équilibre énergétique des cellules. À l'aune de nos découvertes sur la seipine, nous souhaitons maintenant vérifier quel est leur rôle dans le tissu adipeux en général, et dans le contexte de l'obésité en particulier. »

En effet, les complications métaboliques de l'obésité sont la conséquence d'un mauvais fonctionnement des adipocytes, incapables de stocker correctement les lipides. Un dysfonctionnement de ces MAM pourrait y contribuer... C'est ce que détermineront les recherches actuelles de l'équipe.

Bruno Scala

⚡ Adénosine triphosphate (ATP). Molécule qui fournit l'énergie nécessaire à toutes les réactions chimiques dans l'organisme

Xavier Prieur : unité 1087 Inserm/CNRS/Université de Nantes

Y. Combati et al. *Cell Rep.*, 11 janvier 2022 ; doi : 10.1016/j.celrep.2021.110213

CANCER DU SEIN

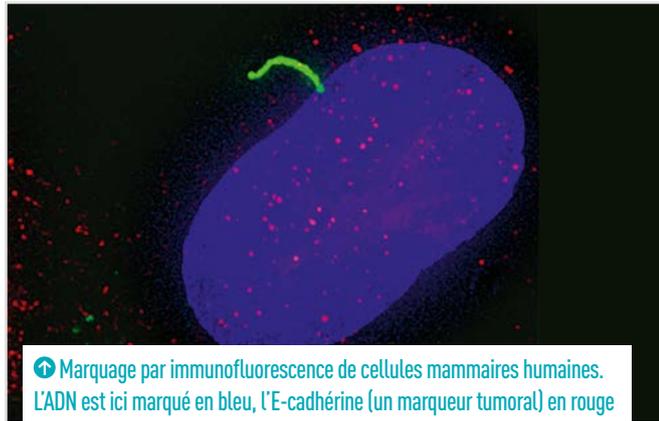
Les deux faces d'une même pièce

La prolifération des cellules souches mammaires (CSM), productrices de tissu mammaire normal, et des cellules mammaires initiateuses de tumeurs du sein (CMIT) dépend d'un seul et même mécanisme biologique, indique une étude menée par le groupe nantais de **Vincent Guen**. En utilisant diverses techniques de biologie moléculaire et cellulaire (étude de l'expression des gènes, microscopie à feuille de lumière...), l'équipe a analysé les processus biologiques qui interviennent au sein d'une structure présente à la surface des CSM et des CMIT : le cil primaire. Leurs résultats montrent que cette petite extension cellulaire en forme d'antenne contribue à

inactiver la protéine GLIS2, un répresseur transcriptionnel – c'est-à-dire une protéine qui éteint certains gènes. Cette mise sous silence de GLIS2 favorise alors la prolifération des cellules souches mammaires normales... mais aussi des CMIT. Ces dernières produisent un sous-type de tumeur mammaire très agressive, dit *claudin-low*. D'où l'idée de développer un outil pour dépister ce type de cancer à partir de la recherche d'un ensemble de gènes surexprimés en l'absence de GLIS2. **K. B.**

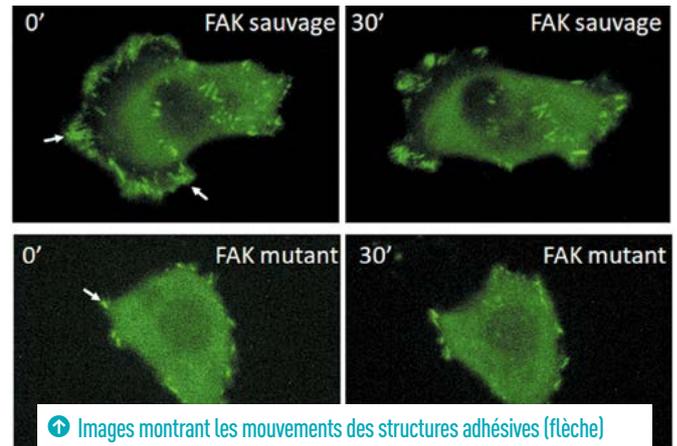
Vincent Guen : unité 1307 Inserm/CNRS/ Université de Nantes/Université d'Angers, Centre de recherche en cancérologie et immunologie intégrée Nantes-Angers

↳ M. M. Wilson *et al. Sci Adv.*, 27 octobre 2021 ; doi : 10.1126/sciadv.abf6063



↳ Marquage par immunofluorescence de cellules mammaires humaines. L'ADN est ici marqué en bleu, l'E-cadhérine (un marqueur tumoral) en rouge et le cil primaire en vert.

Halte à l'envahisseur !



↳ Images montrant les mouvements des structures adhésives (flèche) d'une cellule de cancer du sein agressive. Contrairement à la protéine FAK naturelle (haut), très dynamique, la protéine FAK non activable par PKC-thêta (bas) réduit les capacités migratoires de la cellule cancéreuse.

© K. Belguise

Les tumeurs se développent grâce aux capacités invasives des cellules qui les composent : à l'aide des structures adhésives fixées sur leur membrane, ces dernières s'accrochent à la matrice extracellulaire qui les entoure et conquièrent progressivement les tissus sains. Dans le cancer du sein, des chercheurs du Centre de biologie intégrative de Toulouse dirigés par **Karine Belguise** ont découvert qu'une protéine, PKC-thêta, joue un rôle clé dans ce processus. Elle contrôle l'activation d'une autre protéine, FAK, qui module la dynamique de ces structures adhésives et maîtrise ainsi les interactions entre la cellule cancéreuse et la matrice. PKC-thêta était déjà connue pour son rôle dans le système immunitaire, mais plusieurs études alimentent désormais les soupçons sur son rôle oncogénique... D'ailleurs, l'équipe a noté un lien entre PKC-thêta, l'agressivité de la maladie, et le développement de métastases. Cette protéine devient donc une cible potentielle dans la lutte contre le cancer du sein agressive ! Des médicaments bloquant son activité, déjà au stade d'étude préclinique sur des modèles animaux, pourraient être testés prochainement dans ce cadre. **B. S.**

↳ **Matrice extracellulaire.** Structure complexe composée de macromolécules remplissant les espaces entre les cellules, et qui facilite leur adhésion et leur organisation en tissus

Karine Belguise : UMR 5077 CNRS/Université Toulouse - III Paul-Sabatier, Biologie moléculaire, cellulaire et du développement

↳ L. Chadelle *et al. Cancer Lett.*, 1^{er} février 2022 ; doi : 10.1016/j.canlet.2021.11.026

Antibio-résistance

Bloquer l'expulsion

L'une des voies de recherche prometteuses pour contrer l'antibiorésistance est d'inhiber

les pompes d'efflux, des machines membranaires grâce auxquelles les bactéries expulsent les antibiotiques, diminuant ainsi leur concentration. **Ruben Hartkoorn**, **Marion Flipo** et leurs équipes, à l'institut Pasteur de Lille, ont développé un nouveau type de molécules capables d'inhiber le fonctionnement des pompes d'efflux produites par

les bactéries à Gram négatif... afin de les re-sensibiliser aux antibiotiques. En collaboration avec des équipes allemande et italienne, ils ont découvert que ces molécules se lient à une « poche » située à l'intérieur de la pompe d'efflux, bloquant ainsi son mécanisme. En présence de ces inhibiteurs, les antibiotiques restent nichés à l'intérieur de la

bactérie... et conduisent à sa mort. **B. S.**

↳ **Bactérie à Gram négatif.** Bactérie dont la membrane s'organise en trois parties

Ruben Hartkoorn : unité 1019 Inserm/CNRS/Université de Lille/CHRU de Lille/Institut Pasteur de Lille, Centre d'infection et immunité de Lille

Marion Flipo : unité 1177 Inserm/Institut Pasteur Lille/Université de Lille, Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

↳ C. Plé *et al. Nature Comm.*, 10 janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41467-021-27726-2

MÉLANOME

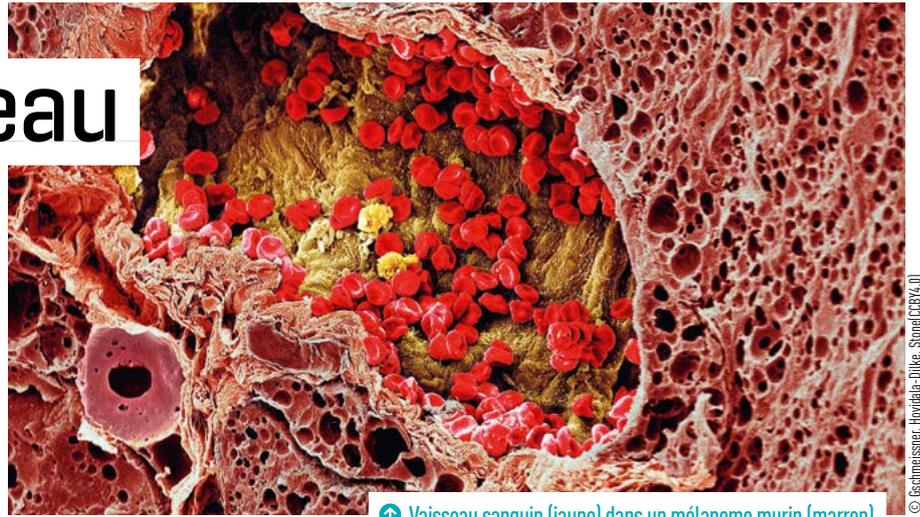
Quand la peau
entre en
résistance

Certains mélanomes, ou cancers de la peau, développent des résistances à leur traitement. Mais de récents travaux ont levé le voile sur un des mécanismes clés de ce phénomène, ce qui ouvre la voie au développement d'un arsenal thérapeutique plus efficace.

C'est une véritable avancée pour les patients qui souffrent d'un mélanome, un cancer de la peau particulièrement agressif. Des chercheurs du Centre méditerranéen de médecine moléculaire à Nice ont en effet découvert pourquoi certaines formes de la maladie sont résistantes au traitement, puis ont identifié des médicaments capables d'empêcher ce phénomène.

Les mélanomes résistants – environ 50 % des mélanomes – sont ceux dont les cellules présentent une mutation sur le gène *BRAF*. Muté, ce gène code une protéine qui, contrairement à sa version normale, est oncogénique : elle favorise le développement du cancer. Pour cette raison, les patients bénéficient d'une thérapie ciblée qui vise à inhiber la protéine incriminée. Las, au bout de quelques semaines ou mois, la tumeur devient résistante au traitement... ce qui favorise les rechutes.

Mais pourquoi, au juste, ces cellules cancéreuses sont-elles si tenaces ? Selon les chercheurs, elles sont dotées d'un petit avantage : une exceptionnelle plasticité phénotypique. C'est-à-dire qu'en situation de stress, lorsqu'elles sont confrontées à un traitement par exemple, elles changent radicalement de comportement. En particulier, elles s'arrêtent immédiatement de proliférer, pour induire une modification de leur environnement. « Nous avons découvert que dans cette situation, une plus grande quantité de matrice extracellulaire¹ était produite dans le micro-environnement des cellules, et notamment



↑ Vaisseau sanguin (jaune) dans un mélanome murin (marron)

© Schmeisser, Hovdala-Dike, Stone (CCBY-0)

du collagène, un de ses principaux composants. Nous avons émis l'hypothèse qu'il s'agissait là de la source de la résistance », rapporte **Sophie Tartare-Deckert**, qui a supervisé ces travaux avec **Marcel Deckert**. Hypothèse que les chercheurs ont vérifiée : « Lorsqu'on place des cellules cancéreuses en culture sur de la matrice riche en collagène, et qu'on applique ensuite une thérapie ciblée, on observe une résistance. » Plus précisément, les chercheurs ont découvert que l'abondance de collagène dans la matrice active des récepteurs à la surface des cellules cancéreuses. Ceci déclenche une voie de signalisation dans la cellule, menant à la résistance thérapeutique. « En utilisant un médicament qui inhibe ces récepteurs, l'imatinib, nous sommes parvenus à rendre les cellules sensibles au traitement de nouveau, détaille la scientifique. Et en le couplant avec la thérapie ciblée, nous avons considérablement retardé la résistance et la rechute tumorales dans des modèles murins. »



↑ Cellules de mélanome résistantes à la thérapie ciblée cultivées sur une matrice extracellulaire, montrant les fibres de collagène (vert) et les noyaux des cellules (bleu)

© Ilona Berestjuk

Mais les récepteurs au collagène ne constituent pas la seule cible pour bloquer le phénomène de résistance. En effet, les chercheurs en collaboration avec Bernard Mari, de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire à Valbonne, ont remarqué que la matrice extracellulaire riche en collagène ressemble fortement à l'environnement caractéristique de la fibrose², qui précède souvent un cancer. Les chercheurs ont donc testé un médicament anti-fibrotique, le nintedanib, en combinaison avec le traitement classique. Comme avec l'imatinib, ce traitement rend les cellules cancéreuses sensibles à nouveau.

L'option de l'anti-fibrotique semble encore plus intéressante que celle de l'inhibiteur de récepteur de collagène : elle opère plus en amont du phénomène de résistance et bloque la capacité des cellules à modifier leur environnement. Mais les résultats doivent être confirmés. « Nous devons consolider notre preuve de concept et optimiser les caractéristiques d'un éventuel traitement combinant un anti-fibrotique et la thérapie ciblée », explique Sophie Tartare-Deckert. Si les résultats demeurent aussi concluants, il sera alors temps de lancer des essais cliniques.

Bruno Scala

¹**Matrice extracellulaire.** Milieu constitué de macromolécules, se situant entre les cellules, et leur fournissant un soutien structurel

²**Fibrose.** Augmentation pathologique du tissu conjonctif d'un organe

Sophie Tartare-Deckert, Marcel

Deckert : unité 1065 Inserm/Université Nice Sophia Antipolis

1. Berestjuk et al. *EMBO Mol Med.*, 7 février 2022 ; doi : 10.15252/emmm.201911814

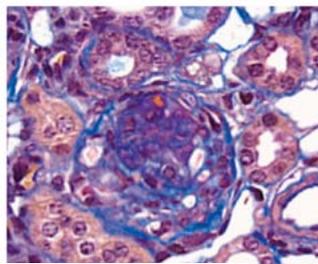
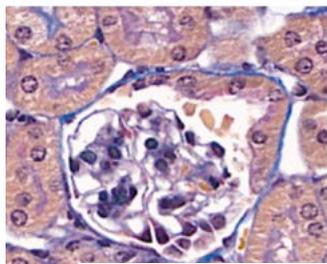
2. S. Diazzi et al. *EMBO Mol Med.*, 7 mars 2022 ; doi : 10.15252/emmm.202115295

VASCULARITES RÉNALES

Un modèle animal à la rescousse

Contrôle

VAA 12D



➔ Section de tissu de rein d'une souris contrôle (à gauche) ou après induction du protocole de VAA pendant 29 jours (à droite)

© André Ciszewski

Les vascularites associées aux anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles (VAA) sont des maladies rares, mais graves, qui touchent les petits vaisseaux sanguins. Au niveau du rein, elles peuvent induire la mort des structures qui filtrent le sang, les glomérules, et une insuffisance rénale irréversible potentiellement mortelle. Un nouveau modèle animal développé par l'équipe de **Gertraud Orend**, à Strasbourg, pourrait aider à mieux étudier ces troubles. Les chercheurs ont utilisé des souris qui présentent des anticorps pathogènes dirigés contre différents constituants du rein, et manifestent l'ensemble des caractéristiques tissulaires et moléculaires des VAA rénales humaines – comme la production accrue de certaines substances (collagène) ou l'infiltration des reins par des cellules immunitaires. Des analyses protéomiques (c'est-à-dire de l'ensemble des protéines) réalisées au niveau de sections des reins de l'animal ont ainsi révélé une potentielle cible thérapeutique : la protéine CXCR4, impliquée dans l'activation de cellules immunitaires. De quoi mieux lutter contre les VAA rénales ? **K. B.**

Gertraud Orend : unité 1109 Inserm/Université de Strasbourg, Immunologie et rhumatologie moléculaire

✎ C. Abou Fayçal et al. *Matrix Biol.*, 13 janvier 2022 ; doi : 10.1016/j.matbio.2022.01.001

Syndrome d'Ondine

Des apnées de toutes sortes

Le syndrome d'Ondine (ou syndrome d'hypoventilation centrale congénitale) est une affection respiratoire rare qui impose une ventilation mécanique à vie. Les apnées centrales – dans lesquelles le cerveau n'envoie pas de signaux aux muscles respiratoires – sont l'une des caractéristiques de la maladie... Mais récemment, les chercheurs d'Inria à Bordeaux et de NeuroDiderot à Paris, dont **Boris Matrot**, ont complété ce tableau clinique avec une découverte : les malades sont également touchés par des apnées dites « obstructives », qui se produisent lorsque les voies aériennes supérieures restent momentanément fermées, notamment au niveau du larynx. Pour montrer cela, les chercheurs ont utilisé un modèle de souris présentant une mutation du gène *PHOX2B*, à l'origine de la maladie chez l'humain. Dès la naissance, les souriceaux étudiés ont rencontré des troubles respiratoires, aux caractéristiques combinées d'apnées centrales et obstructives. Une observation corroborée par les analyses neuroanatomiques : les souris mutantes présentaient une atrophie d'une structure nerveuse, le noyau hypoglosse, qui commande l'ouverture des voies aériennes supérieures. La présence d'apnées obstructives ne doit donc pas écarter un potentiel diagnostic de syndrome d'Ondine ! Une information essentielle pour la bonne prise en charge des malades. **B. S.**

Boris Matrot : unité 1141 Inserm/Université Paris Cité

✎ A. Madani et al. *Am J Respir Crit Care Med.*, 15 novembre 2021 ; doi : 10.1164/rccm.202104-0887OC



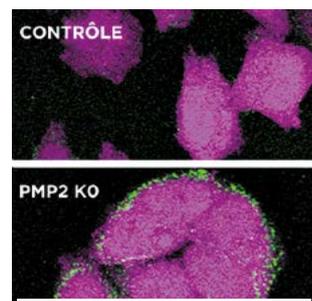
➔ Souriceau génétiquement modifié présentant les symptômes respiratoires du syndrome d'Ondine

© Plateforme NeuroClinics

Maladie de Charcot

Une protéine au pouvoir attractif

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est une neuropathie qui affecte les nerfs périphériques, qui contrôlent le mouvement des membres ; elle peut donc entraîner la paralysie progressive des jambes et des mains. À l'origine de la maladie : la mutation du gène codant la protéine de myéline périphérique PMP2, une substance grasse qui protège et isole les fibres nerveuses. Or, l'équipe de **Toshihide Kobayashi**, à l'université de Strasbourg, en collaboration avec des chercheurs lyonnais et japonais, a découvert une nouvelle caractéristique de cette protéine. Lorsque PMP2 entre en contact avec la couche interne de la bicouche lipidique de la membrane cellulaire, elle est capable d'attirer les sphingomyélines, des lipides qui se trouvent principalement dans la couche externe. Ces sphingomyélines traversent alors la



➔ Le transport de la sphingomyéline (vert) est déficient dans les cellules où PMP2 est inactivée. À l'inverse, elles surexpriment l'enzyme de dégradation de la sphingomyéline (magenta).

© T. Kobayashi, M. Abe /UMR7021/CNRS/Univ. Strasbourg/RIKEN, Japon

membrane pour se placer côté interne... Or, parce que ces lipides sont l'un des principaux constituants de la gaine de myéline qui recouvre les nerfs et permet la transmission rapide du signal nerveux, les chercheurs soupçonnent leur implication dans la neuropathie qui caractérise la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Ces découvertes pourraient donc aider à mieux comprendre les mécanismes moléculaires à l'œuvre dans la maladie. **B. S.**

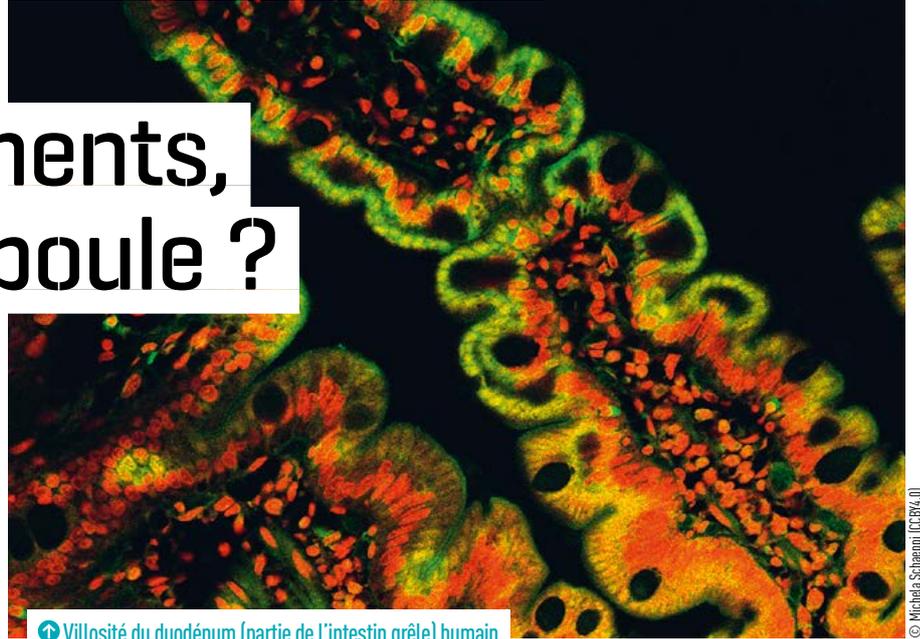
Toshihide Kobayashi : UMR 7021 CNRS/Université de Strasbourg, Laboratoire de bio-imagerie et pathologies

✎ M. Abe et al. *Cell Reports*, 9 novembre 2021 ; doi : 10.1016/j.celrep.2021.109935

MALADIES CARDIOMÉTABOLIQUES

Microbiote
et médicaments,
l'œuf ou la poule ?

Les dernières avancées du projet Metacardis, coordonné par l'Inserm, ont permis d'apprécier l'impact des prises médicamenteuses sur le microbiote intestinal de patients atteints de maladies cardiovasculaires et métaboliques. Des nouvelles données précieuses pour la recherche.



↳ Villosité du duodénum (partie de l'intestin grêle) humain

© Michela Schieppri (CC BY 4.0)

Le projet Metacardis (*Metagenomics in Cardiometabolic Diseases*) lancé en 2012 est mené par un consortium international qui rassemble quatorze organisations scientifiques dans six pays européens. Il étudie les liens entre le microbiote intestinal, l'ensemble des bactéries qui se trouvent dans le tube digestif, et les maladies cardiométaboliques – c'est-à-dire cardiovasculaires ou métaboliques (l'obésité, le diabète de type 2, les maladies coronariennes ou encore l'insuffisance cardiaque). Pour cette étude de cohorte originale, 2 173 personnes ont été recrutées en France, en Allemagne et au Danemark, et leur mode de vie a été soigneusement documenté. L'objectif ? Apporter des connaissances inédites sur l'état du microbiote chez ces patients, et évaluer son impact sur la progression ou le contrôle de ces maladies. À terme, les chercheurs espèrent découvrir des marqueurs permettant d'effectuer un diagnostic précoce, d'améliorer le pronostic ou encore de dessiner de nouvelles pistes thérapeutiques.

Les membres du consortium avaient déjà mis en évidence un appauvrissement important de la diversité du microbiote dans les formes avancées de ces pathologies ou encore une signature bactérienne spécifique pour les cas sévères d'obésité et de diabète de type 2. Or, les personnes atteintes de maladies cardiomé-

taboliques prennent généralement plusieurs médicaments... qui sont eux-mêmes susceptibles d'avoir un impact sur le microbiote. En moyenne, les participants de la cohorte prennent trois médicaments par jour parmi différentes classes thérapeutiques : hypolipémiants ❖ dont les statines, antidiabétiques, antihypertenseurs, anti-thrombotiques ❖, antiarythmiques ❖, inhibiteurs de la pompe à protons ❖ ou encore antibiotiques.

Aussi, pour différencier les signatures microbiennes qui relèvent des maladies de celles imputables aux traitements, **Karine Clément** et ses collègues européens ont développé « des algorithmes qui permettent de distinguer l'influence de plusieurs facteurs (alimentation, activité physique, tabac, médicaments...) sur la variation du microbiote à l'échelle de sous-populations de personnes qui présentent le même état de santé, prennent les mêmes médicaments et ont une alimentation similaire », explique la chercheuse, coordinatrice du projet. Plus précisément, les équipes ont effectué des analyses statistiques à partir des ADN bactériens et des métabolites (molécules produites par les bactéries) trouvés dans les selles des patients, et représentatives du microbiote intestinal.

À l'échelle de la cohorte, ce travail montre que les médicaments ont un impact au moins aussi important sur la composition du microbiote que les maladies elles-mêmes !

Et l'influence des traitements varie, selon s'ils sont pris seuls ou en association. Premiers sur le podium de l'influence microbiotique : les statines, la metformine (prescrite dans le diabète), les antibiotiques et les inhibiteurs de la pompe à protons. « Ces contributions restent toutefois modestes. Nous estimons qu'au plus 2 % du microbiote est affecté par la prise de médicaments. Un chiffre qui paraît faible, mais qui peut pourtant être associé à des modifications biologiques ou cliniques significatives », rappelle Karine Clément.

À ce stade, ce travail ne permet pas encore de modifier ou d'améliorer la prise en charge de ces maladies, mais il offre à la communauté scientifique de nouvelles connaissances et des algorithmes innovants pour de futurs travaux de recherche.

Aude Rambaud

❖ **Hypolipémiant.** Médicament qui réduit l'excès de cholestérol dans le sang (hypercholestérolémie)

❖ **Anti-thrombotique.** Médicament limitant le risque de thrombose (caillot sanguin)

❖ **Antiarythmique.** Médicament traitant les troubles du rythme cardiaque

❖ **Inhibiteur de la pompe à protons.** Molécule dont l'action principale est une réduction de la production d'acidité gastrique, indiquée dans la prise en charge du reflux gastro-œsophagien et des ulcères gastro-duodénaux

Karine Clément : unité 1269 Inserm/Sorbonne Université, NutriOmique

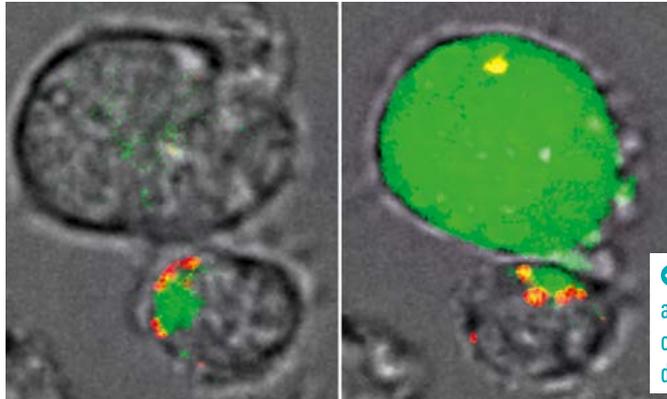
↳ Sofia K. Forslund *et al.* *Nature*, 8 décembre 2021 ; doi : 10.1038/s41586-021-04177-9

Cancer

Une onde de calcium pour bouclier

Agents clés de l'immunité anti-tumeurs, les cellules lymphocytes T cytotoxiques (LTC)

entrent en contact avec les cellules cancéreuses au niveau de zones d'interface appelées



« synapses immunologiques », afin de leur injecter des substances toxiques... Le tout très rapidement, en quelques millisecondes ! Au Centre de recherches en cancérologie de Toulouse, **Salvatore Valitutti** et ses collègues ont découvert que les cellules impliquées dans le mélanome (cancer de la peau) peuvent contrecarrer cette attaque de façon tout aussi fulgurante. Grâce à la microscopie *time-lapse*, qui permet l'acquisition d'images en quelques dizaines de millisecondes, les chercheurs ont observé que la sécrétion de

substances lytiques[❖] par les LTC induit une entrée ultra-rapide d'ions calcium (Ca^{2+}) dans les cellules de mélanome. Cette vague de Ca^{2+} entraîne à son tour le déploiement immédiat de molécules qui permettent de réparer les lésions occasionnées, et de résister aux LTC. En cas de blocage du flux de Ca^{2+} , les LTC peuvent tuer jusqu'à deux fois plus de cellules tumorales ! Peut-être une nouvelle piste pour le développement d'immunothérapies plus efficaces. **K. B.**

[❖]**Substance lytique.** Substance dont les propriétés chimiques ou physiques provoquent la désagrégation de la cible

Salvatore Valitutti : unité 1037 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

L. Filali *et al. Sci Adv.*, 16 février 2022 ; doi : 10.1126/sciadv.abk3234

← À gauche, une cellule T cytotoxique amorce son attaque contre une cellule cible. À droite, entrée de Ca^{2+} (vert) dans la cellule cible suite à l'attaque.

© Salvatore Valitutti



NBT

Les nouvelles techniques de sélection, ou NBT (pour *new breeding techniques*), modifient le génome d'un organisme de manière ciblée ou modulent l'expression génétique sans ajouter un gène étranger entier. Depuis quelques mois, leur utilisation à des fins agricoles nourrit un vif débat réglementaire. L'Union européenne (UE) envisage en effet de ne plus les encadrer aussi sévèrement que les organismes génétiquement modifiés (OGM), qui, eux, reposent sur l'introduction d'un ou plusieurs gènes d'une autre espèce. Les NBT pourraient alors à terme se multiplier dans les champs ou dans nos assiettes même si l'UE autorise à ce jour la culture d'une seule variété de maïs OGM - toutefois interdite en France. Si cette perspective suscite des inquiétudes, rappelons que les NBT, comme les OGM, sont aussi utilisés à des fins très différentes dans la recherche fondamentale ou pour la santé : on parle alors d'édition du génome. La méthode de sélection ou d'édition la plus célèbre, celle des « ciseaux moléculaires » CRISPR-Cas9[❖], permet en effet de provoquer des mutations sur une séquence précise du génome chez un être vivant. Elle pourrait donc aider à soigner les maladies génétiques causées par un gène défectueux, en corrigeant ce dernier, mais aussi à traiter les cancers. La biologiste moléculaire **Carine Giovannangeli** et son équipe de l'unité Structure et instabilité des génomes à Paris travaillent à optimiser ces techniques pour modifier le génome de façon précise, en vue notamment d'améliorer les thérapies géniques. L'équipe de **Annarita Miccio** à l'institut Imagine cherche à valider ces approches dans des modèles précliniques de drépanocytose ou de bêta-



© Inserm

thalassémie, des maladies génétiques fréquentes qui touchent les globules rouges. Elle espère ainsi obtenir une thérapie génique où les cellules souches hématopoïétiques[❖] du patient seront génétiquement modifiées avant de lui être transplantées. **A. M.**

[❖]**CRISPR-Cas9.** Outil de génie génétique composé de la protéine Cas9, associée à un ARN guide complémentaire d'un ADN cible dans le génome

[❖]**Cellule souche hématopoïétique.** Cellule mère des cellules sanguines présentes dans la moelle osseuse et le sang du cordon ombilical

Carine Giovannangeli : unité 1154 Inserm/CNRS/Muséum national d'histoire naturelle

Annarita Miccio : unité 1163 Inserm/Université Paris Cité

L. Weber *et al. Sci Adv.*, 12 février 2020 ; doi : 10.1126/sciadv.aay9392

M. Amendola *et al. Hum Gene Ther.*, octobre 2021 ; doi : 10.1089/hum.2021.191

En savoir plus sur CRISPR-Cas9 :

youtube.com/watch?v=RplWR12npqM

youtube.com/watch?v=aZ5oHoypaJM

DOULEUR

La sensibilité
dépend du sexe

L'hypothèse d'une différence entre femmes et hommes face à la douleur, ainsi que dans la réponse aux traitements antalgiques, fait l'objet de vives discussions. Les chercheurs explorent actuellement les mécanismes potentiellement impliqués.

En 2004, l'enquête Stopnet, menée auprès de 30 155 personnes représentatives de la population générale, a estimé la prévalence des douleurs dites chroniques, c'est-à-dire qui durent depuis plus de trois mois : celles-ci affecteraient 30 % des adultes. « Les études épidémiologiques montrent qu'avec l'âge, ces douleurs chroniques touchent également de plus en plus de personnes, ajoute Gisèle Pickering, pharmacologue spécialiste de la douleur à Clermont-Ferrand. Autre point essentiel : les femmes sont surreprésentées parmi les personnes qui disent souffrir de douleurs chroniques. » La douleur serait-elle influencée par le sexe ?

La question agite les scientifiques depuis des décennies. « Il est vrai que certaines douleurs sont spécifiques aux femmes*, comme les douleurs prémenstruelles, celles liées à l'endométriose† ou aux vulvodynies‡. »



↑ L'administration de morphine par pompe (PCA) est une technique simple qui permet à chacun de décider le moment de l'injection d'une dose fixe pré-établie de morphine en fonction de l'intensité douloureuse.



© Keizer/Alodie Stock

Il existe aussi des douleurs communes aux deux sexes, mais pour lesquelles on note une prépondérance chez les femmes : c'est par exemple le cas avec la fibromyalgie††, qui touche 1,6 % de la population française », poursuit la chercheuse. Pour expliquer ces différences, les hypothèses sont nombreuses mais aucune ne suffit à elle seule à expliquer le phénomène. Les travaux de Robert B. Filligim, de l'université de Californie, dessinent les pistes les plus convaincantes. On soupçonne par exemple que l'expression de la douleur est influencée par des facteurs sociaux : les femmes consultent plus facilement et répondent plus volontiers aux enquêtes que les hommes. Les hormones seraient aussi en cause. Les œstrogènes augmenteraient la sensibilité des femmes à la douleur – définie comme le seuil d'intensité minimum d'un stimulus perçu comme douloureux – tandis que la testostérone, présente en plus grande quantité chez les hommes, diminuerait cette sensibilité. « La réalité, c'est que nous sommes encore loin de comprendre les mécanismes sous-jacents de cette sensibilité différente en fonction du sexe », résume Gisèle Pickering. Bien que l'on sache que les femmes sont plus sensibles à la douleur que les hommes, et ce, quelles qu'en soient les causes, nous rencontrons un problème : les études

menées jusqu'ici sur le sujet présentent des méthodologies difficilement comparables. »

« Nous sommes encore loin de comprendre les mécanismes sous-jacents de cette sensibilité différente en fonction du sexe »

Le sexe joue sur la réponse aux traitements

Outre la difficulté à apprécier la portée globale d'études très hétérogènes, une autre question anime les chercheurs : si la sensibilité à la douleur varie selon le sexe, la réponse aux traitements contre la douleur est-elle également différente ? La morphine est l'analgésique de référence utilisé pour soulager la douleur sévère chez l'être humain. Mais celle-ci provoque des effets secondaires plus ou

moins importants, et notamment une certaine tolérance – c'est-à-dire une diminution de son effet analgésique lorsqu'elle est administrée régulièrement. Pour contrer

*Voir Magazine de l'Inserm n° 51, Grand angle « Santé gynécologique. La fin des tabous ? », p. 24-35

†† Endométriose. Maladie gynécologique se caractérisant par la présence, hors de la cavité utérine, de tissu semblable à celui de la muqueuse de l'utérus

‡ Vulvodynie. Douleur vulvaire persistante, sans cause identifiable

††† Fibromyalgie. Affection chronique caractérisée par des douleurs diffuses persistantes

Gisèle Pickering : CIC Inserm 1405/Université Clermont Auvergne ; unité 1107 Inserm/Université Clermont Auvergne, NeuroDot

📄 R. B. Filligim et al. J Pain, mai 2009 ; doi : 10.1016/j.pain.2008.12.001

cette accoutumance, les doses sont augmentées, ce qui s'accompagne de risques accrus d'addiction et d'overdose. Au sein de l'Institut des neurosciences cellulaires et intégratives de Strasbourg, Yannick Goumon et Florian Gabel tentent de mettre à jour, chez la souris, les mécanismes qui peuvent expliquer les différences liées au sexe dans la sensibilité aux traitements contre la douleur, afin de les adapter au mieux et d'utiliser des doses de morphine appropriées.

Notion centrale de leurs recherches, la nociception : elle correspond à l'ensemble des processus nerveux permettant de détecter, de transmettre et d'intégrer un message d'alarme suite à une stimulation qui présente un danger potentiel ou réel pour l'organisme. La douleur, elle, naît de l'interprétation consciente de cette nociception... Pour comprendre comment la moduler, les chercheurs

ont mesuré le temps de latence de l'apparition d'un réflexe d'évitement face à un stimulus douloureux. D'abord dans des conditions normales, puis après la prise d'analgésiques, comme la morphine, qui inhibe la nociception et allonge le temps de latence. « Dans nos expériences, les effets analgésiques de la morphine sont différents selon le sexe des souris : les femelles ont besoin de significa-

tivement plus de morphine que les mâles pour le même effet analgésique », commente Yannick Goumon. Autre découverte, la tolérance analgésique à la morphine varie suivant le sexe : lorsque celle-ci est injectée pendant 9 jours consécutifs, la perte totale d'effet de la morphine est atteinte au bout de 6 jours seulement chez les femelles, contre 9 jours chez les mâles.

Une histoire de dégradation

« De futures études cliniques de grande taille sont aujourd'hui nécessaires afin de mieux cerner l'intérêt ou non d'une adaptation posologique pour une meilleure prise en charge de la douleur »

Comment expliquer ces différences ? La pharmacocinétique de la morphine, c'est-à-dire son devenir dans l'organisme depuis son entrée jusqu'à son élimination, jouerait ici un rôle important. Sa dégradation est assurée par des enzymes principalement localisées dans le foie et les intestins, et dans une moindre mesure dans le cerveau. Chez l'humain, les principaux produits de cette transformation sont

deux métabolites, la morphine-3-glucuronide ou M3G et la morphine-6-glucuronide ou M6G... alors qu'on ne retrouve que la M3G chez la souris. Cette dernière molécule, à l'opposé des effets recherchés de la morphine, augmente la sensibilité à la douleur. « Il apparaît que la morphine est transformée en M3G de manière bien plus importante chez les rongeurs femelles par rapport aux mâles. Le ratio morphine/M3G penche ainsi

clairement dans le sens d'une diminution de l'activité analgésique de la morphine chez les femelles », analyse le scientifique, dont l'équipe a confirmé cette tendance à la fois au niveau périphérique, via des prises de sang, mais aussi au niveau central, via des prélèvements effectués dans les régions cérébrales clés du système nociceptif, comme la substance grise périaqueducule ou l'amygdale.

Des différences sexuelles à prendre en compte ?

Grâce à ces résultats obtenus chez la souris, les chercheurs mettent en lumière un dimorphisme sexuel^{††} dans le métabolisme de la morphine. Si celui-ci s'avérait transposable chez l'humain, il serait ainsi possible que les posologies aujourd'hui utilisées dans le traitement de la douleur, en fonction du poids principalement, mais de façon indifférenciée selon le sexe, ne soient pas adaptées au métabolisme des femmes. « De futures études cliniques de grande taille sont aujourd'hui nécessaires afin de mieux cerner l'intérêt ou non d'une adaptation posologique pour une meilleure prise en charge de la douleur », estime Gisèle Pickering.

De telles études ont bien été réalisées, mais sur des cohortes trop hétérogènes, par exemple avec des personnes d'âge ou de poids variés, pour en tirer des conclusions fiables. « La lutte contre la douleur est devenue un problème de santé publique majeur et le paysage hospitalier essaie aujourd'hui de repenser cette prise en charge. Malheureusement les médecins ne disposent pas de toutes les informations pour faire ces changements de façon globale », ajoute Yannick Goumon. Au-delà de la morphine, ces recherches ouvrent d'ailleurs des questionnements sur l'ensemble des médicaments. « La façon dont ils sont utilisés est-elle adaptée aux femmes ? Il faudra à un moment ou un autre réfléchir de manière systématique à la prise en charge médicale des femmes par rapport aux hommes^{**} », conclut le chercheur.

Alice Bomboy

⬇ Si les scores calculés à partir des échelles d'intensité de la douleur (ici, une échelle visuelle analogique, EVA) ont une valeur descriptive pour un individu donné et permettent un suivi, ils ne permettent pas de faire des comparaisons interindividuelles.



**Voir *Science&Santé* n° 38, Grand angle « Sexe et genre. Mieux soigner les femmes et les hommes », p. 24-35

†† **Dimorphisme sexuel.** Ensemble de caractères qui distinguent le mâle et la femelle dans une même espèce animale

Yannick Goumon, Florian Gabel : UPR 3212 CNRS/Université de Strasbourg

📄 F. Gabel et al. *Br J Pharmacol.*, 5 janvier 2022 ; doi : 10.1111/bph.15792

📄 E. J. Bartley et al. *Br J Anaesth.*, 1^{er} juillet 2013 ; doi : 10.1093/bja/aet127

Dépression

Un excès de mouvements dans la tête ?

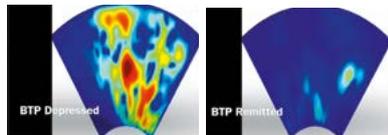
Comme le cœur, le cerveau bat en rythme. En excès, ces pulsations provoquent un stress mécanique qui peut être à l'origine de lésions vasculaires, d'une neuro-inflammation[❖], ou encore d'une diminution du volume cérébral... trois processus délétères associés à la dépression. Afin de mieux comprendre ce phénomène, **Thomas Desmidt** et son équipe tourangelle ont utilisé une technique d'imagerie par ultrasons : elle permet de mesurer les radiofréquences brutes qui dénotent de minuscules déplacements de tissus dans le cerveau, et ceci avec une finesse sans égale. Les chercheurs montrent ainsi un excès d'amplitude de ces radiofréquences chez les jeunes patients de 18 à 40 ans avec dépression, et une très forte chute de la pulsatilité lorsqu'ils passent d'une position allongée à debout. Bonne nouvelle : ces anomalies peuvent être corrigées par la prise d'antidépresseurs, dans le cas où le traitement s'avère efficace pour améliorer les symptômes. Ces médicaments permettraient donc de restaurer les fonctions protectrices normales du cerveau. Si les pulsations cérébrales restent des biomarqueurs d'efficacité des antidépresseurs, les études à venir pourraient montrer qu'ils ont un intérêt prédictif, très utile pour optimiser la prise en charge de la dépression. **M. R.**

❖ **Neuro-inflammation.** Mécanisme de l'immunité cérébrale, parfois délétère, qui consiste en une inflammation du cerveau et des neurones qui composent le système nerveux

Thomas Desmidt : unité 1253 Inserm/Université de Tours, Imagerie et cerveau (iBrain)

📄 T. Desmidt et al. *J Psychiatr Res.*, 3 janvier 2022 ; doi : 10.1016/j.jpsychires.2021.12.056

➔ Les mouvements cérébraux excessifs (en rouge et jaune) d'un patient dépressif (gauche) disparaissent après un traitement efficace (droite).



© Thomas Desmidt

OBÉSITÉ

Protéger contre les maladies chroniques du foie

En France, l'obésité a doublé en 10 ans, et avec elle, de nombreuses maladies associées. C'est le cas de la stéatopathie non alcoolique (*non-alcoholic fatty liver disease* ou NAFLD), qui se caractérise par une accumulation anormale de graisse

dans les cellules hépatiques, en l'absence de consommation excessive d'alcool. Le foie, véritable filtre de l'organisme, se dérègle et surréagit dans certaines conditions. Ainsi, quand les cellules immunitaires de première ligne, les macrophages et les hépatocytes stressés, envoient un excès de signaux de danger... cela favorise son inflammation chronique. Cette dernière entraîne à son tour la progression du foie gras (stéatose) vers des atteintes hépatiques plus sévères, comme la fibrose, la cirrhose ou le cancer hépatocellulaire. Selon **Philippe Gual**

TUBERCULOSE

Victoire par auto-destruction

Chaque année dans le monde, 1,5 million de personnes décèdent de tuberculose, une infection respiratoire provoquée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*. **Jérémi Poschmann** au Centre de recherche en transplantation et immunologie translationnelle de Nantes a exploré comment l'infection modifie chez son hôte l'expression des gènes des cellules immunitaires circulantes, c'est-à-dire qui se déplacent dans le sang. Le chercheur et son équipe ont d'abord comparé, dans les globules blancs de patients atteints de tuberculose et dans ceux de personnes en bonne santé, le niveau d'acétylation[❖] d'une partie des histones, les protéines d'emballage de l'ADN. Ils ont observé que les monocytes, un type de globule blanc, changent l'activité de certains de leurs gènes pour répondre à l'infection : plus l'acétylation

est importante, plus l'activation de la transcription[❖] est accrue. Chez les patients tuberculeux, cette acétylation était particulièrement soutenue au niveau des gènes des canaux potassiques, dont le gène *KCNJ15* : celui-ci favorise la destruction de la bactérie après son ingestion par le monocyte. Le mécanisme ? Une entrée massive d'ions potassium dans le globule blanc provoque son autodestruction et par conséquent la mort de *M. tuberculosis*. In vitro, l'inactivation de *KCNJ15* induit une forte croissance bactérienne dans les monocytes. D'autres recherches seront nécessaires pour développer des médicaments capables de cibler ces modulateurs de potassium afin de vaincre la maladie. **J. P.**

❖ **Acétylation.** Modification chimique, courante après la traduction de l'ADN, dans laquelle un groupement acétyle (COCH₃) est ajouté à une molécule

❖ **Transcription.** Première étape de la synthèse des protéines, qui produit un ARN à partir de l'ADN

Jérémi Poschmann : unité 1064 Inserm/Université de Nantes

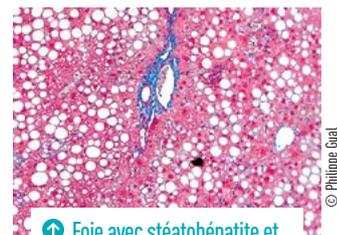
📄 R.C.H del Rosario et al. *Nat. Microbiol.*, 31 janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41564-021-01049-w

et **Carmelo Luci** du Centre méditerranéen de médecine moléculaire à Nice, il est urgent de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués. Or, leurs données précliniques (in vitro et in vivo) les plus récentes, associées à celles de **Marcel Deckert**, mettent en évidence le rôle de l'enzyme SYK dans le développement de la maladie. Son inhibition bloque les facteurs pro-inflammatoires et pro-fibrosants, ce qui a un effet protecteur en diminuant l'inflammation hépatique et le risque d'évolution vers des atteintes plus sévères. Une découverte essentielle dans

la lutte contre cette affection qui concerne une personne sur quatre. **M. R.**

Philippe Gual, Carmelo Luci, Marcel Deckert : unité 1065 Inserm/Université Côte d'Azur

📄 C. Luci et al. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.*, 16 août 2021 ; doi : 10.1016/j.jcmgh.2021.08.004



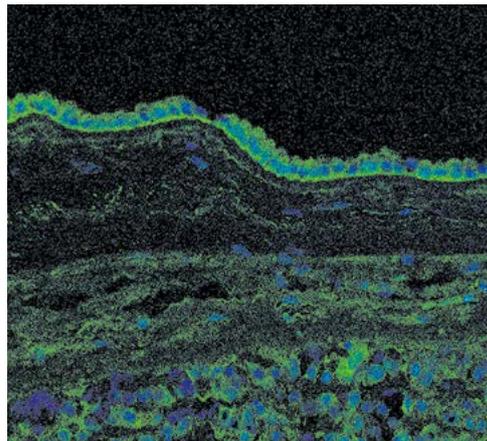
➔ Foie avec stéatohépatite et début de fibrose (en blanc, les gouttelettes lipidiques ; en bleu, la fibre de collagène)

© Philippe Gual

PRÉMATURITÉ

Perte des eaux en préparation

L'intégrité des membranes fœtales, appelées communément « poche des eaux », est indispensable pour un développement harmonieux du bébé durant les 9 mois de la grossesse. Leur rupture prématurée avant terme concerne 3 % des grossesses et 30 % des cas de prématurité. Pour mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre, **Corinne Belville** et son équipe de l'institut Génétique, reproduction et développement de Clermont-Ferrand ont analysé la régulation et la modification de l'expression des gènes au niveau des membranes fœtales, à différents moments de la grossesse. Le croisement de l'ensemble de ces données avec des expériences in vitro leur a permis de décrypter les cascades de réactions biochimiques qui conduisent à la régulation de l'expression d'un récepteur bien particulier : TLR4. Il s'agit là d'un récepteur aux alarmines **⚡** exprimé en fin de grossesse et à l'origine d'un processus inflammatoire qui conduit à la rupture de la poche des eaux



⚡ Immunolocalisation de TLR4 (en vert) dans les membranes fœtales. Les noyaux des cellules sont en bleu.

© Corinne Belville

et à la naissance du bébé. Prochaine étape pour les chercheurs ? Déterminer comment moduler localement l'activation de TLR4 afin de prévenir les naissances prématurées. **J. P.**

⚡ Alarmines. Molécule associée à la réponse inflammatoire

Corinne Belville : unité 1103 Inserm/CNRS/Université Clermont Auvergne

📄 C. Belville et al. *eLife*, 4 février 2022 ; doi : 10.7554/eLife.71521

Diabète

CRAMP avant l'effort immunitaire

Dans le diabète de type 1, certaines cellules du système immunitaire attaquent les cellules bêta du pancréas, productrices d'insuline. Des travaux antérieurs ont déjà mis en évidence, chez l'humain et dans un modèle de souris diabétiques non obèses (NOD), que l'altération

du microbiote intestinal est impliquée dans la survenue de la maladie. Reste à comprendre comment le déséquilibre précoce de la flore intestinale favorise le développement de ce diabète insulino-dépendant... Dans ce but, l'équipe de **Julien Diana** de l'institut Necker-

Enfants malades à Paris, a comparé le transcriptome **⚡** et le microbiote du côlon de souris NOD et de souris normales. Résultats ? Chez les NOD, l'expression du peptide antimicrobien CRAMP (*cathelicidin-related antimicrobial peptide*) est réduite, ce qui entraîne un déséquilibre du microbiote et une mauvaise éducation du système immunitaire intestinal. À l'âge adulte, ce système immunitaire défaille

favorise la réponse auto-immune dans le pancréas et le développement du diabète de type 1. Les chercheurs ont montré, chez les souris NOD, qu'un traitement à base de CRAMP ou de probiotiques **⚡** permet de restaurer l'équilibre du microbiote intestinal et de prévenir la survenue de la maladie. Reste désormais à confirmer ces résultats très encourageants chez des enfants à risque. **J. P.**

⚡ Transcriptome. Ensemble des ARN (messager, de transfert, ribosomique...) issus de la transcription de l'ADN d'un tissu, d'un type cellulaire

⚡ Probiotique. Micro-organismes vivants ayant un effet bénéfique pour la santé de l'hôte

Julien Diana : unité 1151 Inserm/CNRS/Université Paris Cité

📄 W. Liang et al. *Gastroenterology*, 21 décembre 2021 ; doi : 10.1053/j.gastro.2021.12.272

Santé gynécologique

Le fardeau des douleurs pelviennes en France

Bien qu'il s'agisse d'un motif connu et fréquent de consultation, encore trop peu de femmes ont recours au système de soins pour prendre en charge les douleurs intenses pendant les règles*, parfois banalisées. **Virginie Ringa** et son équipe du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif ont souhaité dessiner, pour la première fois, le paysage de la douleur pelvienne en France. Au total, ce sont 40 % des femmes, et en particulier les plus jeunes (18-24 ans), qui déclarent ressentir des douleurs modérées ou sévères pendant leurs règles. 7,5 % subissent plusieurs symptômes sévères ou chroniques, pendant les règles mais aussi au cours des rapports sexuels. Or, la prévalence importante de ces douleurs ne doit pas inciter à les considérer comme anodines... À l'inverse, les chercheurs estiment que ces nouvelles données montrent que le problème de la douleur pelvienne chronique en général est largement sous-estimé. Leur objectif est maintenant de mieux comprendre son retentissement sur la vie des femmes, d'imaginer une stratégie de prévention, et à terme d'améliorer la prise en charge. **M. R.**

*Voir *Magazine de l'Inserm* n° 51, Grand angle « Santé gynécologique. La fin des tabous ? », p. 24-35

Virginie Ringa : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

📄 F. Marguerite et al. *J Clin Med*, 3 juin 2021 ; doi : 10.3390/jcm10112481



⚡ Défaut d'expression du peptide CRAMP dans le côlon des souris NOD par rapport aux souches contrôles (BALB/c et C57BL/6)

© Julien Diana

DEXTÉRITÉ

Les révolutions
de la rééducation

Avec le Dextrain Manipulandum, issu de leurs travaux à l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris, Pålvel Lindberg et ses collègues enrichissent la rééducation de la motricité fine : jusque-là purement fonctionnelle, celle-ci se dote désormais d'un instrument de mesure quantitative pour évaluer et exercer les cinq composants clés de la dextérité. En complément, les dernières avancées de la neurologie et de la neuro-imagerie permettent de tirer le meilleur parti de la plasticité cérébrale des patients.

L'AVC est la première cause de handicap physique acquis en Europe, et touche plus de 140 000 personnes en France par an. « Il est provoqué par une occlusion ou une hémorragie des vaisseaux du cerveau, rappelle **Isabelle Loubinoux**, cheffe de l'équipe Idream de l'unité mixte Toulouse neuro imaging center (Tonic). Juste après l'accident, en phase aiguë, il faut agir au plus vite pour limiter l'étendue de la lésion. Time is brain, dit l'adage ! » Grâce à la sensibilisation de la population, au déploiement du Samu et à une prise en charge hospitalière accélérée, 10 à 15 % des patients concernés bénéficient d'une thrombolyse, technique



⤷ AVC ischémique. La tomodensitométrie du cerveau montre un infarctus cérébral au niveau du lobe frontal-temporo-pariétal gauche.

qui permet de dissoudre un caillot sanguin, ou d'une thrombectomie, pour le retirer*. Mais la phase aiguë ne dure que de 6 à 24 heures chez certains patients. Ensuite, la lésion se stabilise, d'abord en phase subaiguë, puis en phase chronique à partir de 6 mois. La moitié des patients présente alors des troubles de la motricité fine sur le long terme : ils ne parviennent plus à boutonner une chemise ni à manipuler un objet par exemple. « 20 % de ces personnes ont moins de 65 ans, remarque **Pålvel Lindberg**. Et toutes veulent une vie active ! » Si la rééducation des membres supérieurs existe, les solutions ciblées pour le contrôle fin des doigts manquent. C'est là

qu'intervient le Dextrain Manipulandum, lauréat du concours Innovation handicap Sofmer 2021^{††}.

Mesurer la dextérité

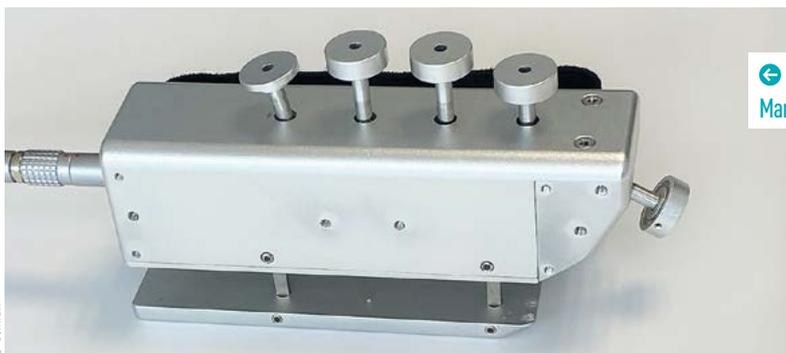
« La dextérité des doigts est souvent ce qui est le plus difficile à récupérer après un AVC », pointe Isabelle Loubinoux. Nous disposons certes d'échelles fonctionnelles de la motricité, mais les tests associés sont d'ordre qualitatif : le patient peut-il saisir ou lâcher un objet ? Le Dextrain Manipulandum, lui, propose une évaluation quantitative des cinq composants de la dextérité : le contrôle de la force, l'indépendance des doigts, la temporalité du mouvement, la vitesse d'exécution du geste et l'apprentissage de séquences de mouvements. Connecté à une tablette, il permet de détecter et de suivre ces différents indicateurs à partir

*Voir *Le magazine de l'Inserm* n° 48, C'est pour Demain « AVC. Gagner la course contre la montre » p.16-17

††**Sofmer**. Concours à l'initiative de la Société française de médecine physique et de réadaptation, qui récompense les produits novateurs au service du handicap et de la rééducation

Isabelle Loubinoux : unité 1214 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

Pålvel Lindberg, Maxime Térémetz : unité 1266 Inserm/Université Paris Cité



⤷ Le Dextrain Manipulandum

de consignes données au patient. Ainsi, ce dernier peut observer en direct la traduction quantitative du geste réalisé sur cet instrument qui, avec ses cinq pistons, évoque un peu une trompette. Pour mesurer le geste fin, les inventeurs de ce dispositif se sont associés les compétences d'ingénieurs, dont ceux de l'entreprise Sensix, spécialisée en détecteurs de force. Il s'agit aussi de mieux cerner les spécificités de chacun : « *Les patients victimes d'AVC ne sont jamais les mêmes, ce que tend à faire oublier l'usage de larges catégories diagnostiques*, précise Pål Lindberg. *Suivre ces patients dans le temps permet de mieux planifier et cibler la rééducation de leurs déficits propres.* »

Car le Dextrain Manipulandum n'est pas qu'un appareil de mesure et d'évaluation, c'est aussi un outil clinique précieux, voué à compléter la panoplie des dispositifs de rééducation motrice. Dans ce but, Pål Lindberg cofonde en février 2021 la start-up Dextrain. « *Au-delà de ce que l'ingénierie rend possible, tempère-t-il, la pertinence clinique doit prédominer. En kinésithérapie et en ergothérapie* 🔄, l'outil ne sera adopté que si, validé scientifiquement, il est aussi compatible avec les gestes, les contraintes et les objectifs cliniques. De nombreux praticiens hospitaliers ont déjà indiqué au directeur scientifique de Dextrain, **Maxime Térémetz**, qu'ils voulaient l'essayer. Or, celui-ci en a testé le premier prototype pendant sa thèse ! Le développement de l'instrument avait été ensuite soutenu par la SATT Erganeo à partir de 2016, en partenariat avec l'université Paris-Descartes. »

Au plus près du cerveau

Ce succès est en même temps celui d'une nouvelle orientation clinique de la rééducation, étayée par la neuro-imagerie. « *Couplées à l'imagerie cérébrale*, explique le neuroscientifique, *les données du Dextrain Manipulandum peuvent nous renseigner sur les structures du cerveau*

atteintes dans certains déficits moteurs, causés ou non par un AVC. » On peut localiser les zones affectées, mais aussi constater l'effet neurologique des exercices de rééducation. La plasticité cérébrale est au centre de ces questions ! Cette tendance du cerveau à remodeler ses propres connexions se manifeste de deux façons, résume Isabelle Loubinoux. D'une part, « *il y a dans le cerveau une intense compétition entre territoires : si un organe cesse d'envoyer des informations au cerveau, celui-ci finit par s'en désintéresser et les régions*

cérébrales sont récupérées pour d'autres usages ». Il est donc vital que cet organe « se fasse connaître » au cerveau, par une rééducation motrice ou même sensorielle. D'autre part, « *avec la rééducation, des voies neuronales redondantes mais dormantes peuvent être réveillées, par*

exemple pour constituer un réseau moteur alternatif. Et des aires cérébrales peuvent apprendre une nouvelle fonction, afin de remplacer les aires endommagées. »

En médecine régénérative, ces découvertes permettront d'identifier de nouvelles approches pour relancer et orienter cette plasticité : thérapies médicamenteuses, greffes de cellules souches, stimulation transcrânienne non invasive... « *Pour le moment*, reconnaît Pål Lindberg, *nous cherchons à mesurer et mieux comprendre les effets neurologiques de la rééducation et des traitements. Mais à l'avenir, avec la neuro-imagerie, je crois que nous allons vers une analyse individualisée et prédictive. Des déficits fins de dextérité pourraient aussi constituer un signe avant-coureur d'une maladie neurologique, comme la maladie d'Alzheimer, que nous pourrions ainsi suivre au plus tôt.* »

Nicolas Rigaud

🔄 **Ergothérapie.** Ensemble de techniques de rééducation et de réadaptation par l'activité physique et manuelle

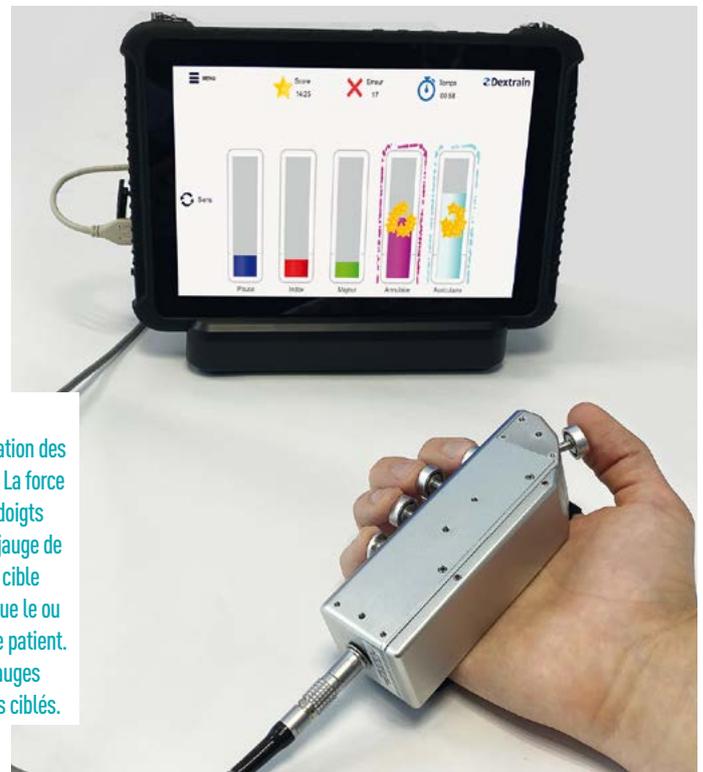
📄 L. Carment *et al.* *Front Neurol.*, 29 octobre 2018 ; doi : 10.3389/fneur.2018.00910

📄 J. Birchenall *et al.* *Neurophysiol Clin.*, 31 octobre 2018 ; doi : 10.1016/j.neucli.2018.10.065

📄 M. Térémetz *et al.* *J NeuroEng Rehabil.*, 2 août 2015 ; doi : 10.1186/s12984-015-0054-0

« Il y a dans le cerveau une intense compétition entre territoires : si un organe cesse d'envoyer des informations au cerveau, celui-ci finit par s'en désintéresser et les régions cérébrales sont récupérées pour d'autres usages »

➔ Exercice permettant d'entraîner l'individualisation des mouvements des doigts. La force exercée par chacun des doigts est représentée par une jauge de force (une colonne). Une cible visuelle apparaît et indique le ou les doigts à activer par le patient. Il doit alors remplir les jauges correspondant aux doigts ciblés.





JAPON

TROUBLES
PSYCHIATRIQUESPetites
douceurs,
grands boule-
versements ?

Les patients atteints de schizophrénie qui consomment beaucoup de sucres rapides présentent des symptômes plus graves que

les autres... Pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent cette observation surprenante, des chercheurs encadrés par Haruo Okado, de l'Institut des sciences médicales de Tokyo, ont sélectionné des souris déficientes pour l'enzyme glyoxylase-1 et la protéine DISC1, dont les gènes sont associés à la susceptibilité aux troubles psychiatriques. En nourrissant les animaux avec des aliments très sucrés, lors de la puberté, l'équipe a pu induire une série de symptômes chez

ces derniers : diminution de la synchronisation sensorimotrice, réduction de la mémoire de travail et hyperactivité. Physiologiquement, ce régime avait provoqué des troubles au niveau des vaisseaux cérébraux, et une altération de l'incorporation du glucose dans le tissu fonctionnel du cerveau. Par ailleurs, après avoir analysé des cerveaux post-mortem de patients atteints de schizophrénie et de trouble bipolaire, les chercheurs ont également découvert une atteinte

des vaisseaux sanguins (angiopathie capillaire) similaire à celle observée chez les souris. Reste à poursuivre ces recherches chez l'humain : il faut maintenant mesurer l'implication réelle du stress métabolique lié à une mauvaise alimentation, par rapport à d'autres facteurs environnementaux.

🔗 **Mémoire de travail.** Mémoire à court terme permettant de stocker et de manipuler temporairement des informations afin de réaliser une tâche

📄 S. Hirai *et al.* *Science Advances*, 10 novembre 2021 ; doi : 10.1126/sciadv.abc6077



ÉTATS-UNIS

NEUROSCIENCES

Des rats haute-
ment prévisibles

Est-il possible d'anticiper le choix d'un animal en scrutant ses neurones ? Luca Mazzucato et son équipe de l'université de l'Oregon ont montré qu'il existe chez le rat une sorte de « dictionnaire » qui associe certains modèles d'activité cérébrale à des actions simples. Les chercheurs ont entraîné des rongeurs à déclencher un signal sonore offrant l'accès à une récompense : de l'eau. Quand les rats consommaient leur cadeau immédiatement après la première tonalité, ils profitaient d'une petite gorgée ; s'ils patientaient 10 à 20 secondes jusqu'à entendre un deuxième son, ils obtenaient davantage de liquide. Pendant cet exercice, les chercheurs ont suivi l'activité de groupes de neurones du cortex moteur, une zone cérébrale impliquée dans la planification des mouvements. Chaque action y générerait, en amont, une signature distincte. Les chercheurs ont ainsi réussi à distinguer les rats patients et impatientes, uniquement via l'examen de leur activité cérébrale. À l'avenir, ils étudieront la prise de décision dans des scénarios plus fidèles à la complexité de la vie réelle.

📄 S. Recanatani *et al.* *Neuron*, 29 octobre 2021 ; doi : 10.1016/j.neuron.2021.10.011



DANEMARK

ANTIBIORÉSISTANCE

L'ingérence
du hérisson

Le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) résistant à la méthicilline (SARM), un antibiotique appartenant à la famille des pénicillines, provoque environ 171 000 infections graves chaque année en Europe. Une nouvelle étude combinant séquençage génomique et phylogénétique, conduite par Anders Larsen de l'Institut Statens Serum de Copenhague, a révélé une information inattendue : certaines lignées de la bactérie, présentes sur la peau des hérissons, auraient développé une résistance à la méthicilline bien avant l'invention des antibiotiques, il y a environ 200 ans. Selon les chercheurs, cette résistance serait apparue lorsque *S. aureus* a dû s'adapter à la présence, chez ces petits mammifères, d'un champignon spécifique : *Trichophyton erinacei*. Or, ce dernier produit ses propres antibiotiques... dont la pénicilline G. L'étude suggère que ce n'est pas l'utilisation massive de la pénicilline en médecine vétérinaire et humaine qui a conduit à l'émergence initiale du SARM, mais bien un processus biologique spontané. Cette information contribuera à mettre au point de nouvelles stratégies pour lutter contre l'antibiorésistance, phénomène décidément complexe et multiforme.

🔗 **Phylogénétique.** Étude des relations de parenté entre des groupes d'êtres vivants

📄 J. Larsen *et al.* *Nature*, 5 janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41586-021-04265-w



📌 *S. Aureus* résistant à la méthicilline (jaune) ingéré par un globule blanc (violet)



AUSTRALIE

BACTÉRICIDES

Supercuivre contre
superbactéries

Les surfaces métalliques en cuivre sont connues pour leurs propriétés bactéricides... qui agissent après un temps considérable contrairement aux substances antibactériennes classiques. Récemment, l'équipe de Ma Qian de l'Institut royal de technologie de Melbourne a mis au point une nanostructure de cuivre superhydrophile d'une efficacité bactéricide exceptionnelle : elle réduit de 99,9 % la présence de *Staphylococcus aureus* en seulement 2 minutes, contre 96,75 % après 240 minutes sur des surfaces de cuivre conventionnelles. Ce mécanisme est attribué, d'une part, à la dégradation de l'enveloppe cellulaire bactérienne grâce à une libération d'ions cuivre cytotoxiques et, d'autre part, à la contrainte mécanique induite par l'adhérence rapide du cuivre superhydrophile. Les applications sont nombreuses : poignées de porte, surfaces tactiles dans les lieux publics, filtres de respirateurs ou ventilations... Le défi consiste maintenant à fabriquer ce matériau à l'échelle industrielle, et à faible coût.

🔗 **Surface superhydrophile.** Surface qui forme un angle de contact inférieur à 5° avec une goutte d'eau et que celle-ci enveloppe donc presque entièrement

📄 J. L. Smith *et al.* *Biomaterials*, 25 novembre 2021 ; doi : 10.1016/j.biomaterials.2021.121271



SCLÉROSE EN PLAQUES

La piste virale en question

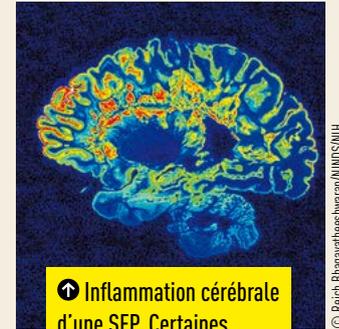
La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune caractérisée par un dysfonctionnement du système immunitaire qui attaque la myéline, la gaine qui entoure les prolongements

des neurones et qui permet la transmission rapide de l'influx nerveux. On savait déjà qu'une infection par le virus Epstein-Barr (EBV), un type de virus de l'herpès responsable de la mononucléose infectieuse, constituait un facteur de risque dans cette maladie. Pour évaluer plus précisément son impact, des chercheurs encadrés par Cassandra Munger et Alberto Ascherio, de l'école de santé publique d'Harvard, ont suivi 10 millions de personnes pendant 20 ans. Leurs conclusions ? Le risque de survenue d'une SEP est multiplié par 32 après une infection par l'EBV, alors

qu'il n'est pas augmenté lors d'une contamination par un autre agent viral. Par ailleurs, l'équipe a étudié de près les neurofilaments à chaînes légères, des protéines du cytosquelette[❖] des cellules neuronales – considérées comme des biomarqueurs de la neurodégénérescence dans la SEP. Conclusion ? Leur taux augmente après la séroconversion EBV, c'est-à-dire la phase de l'infection caractérisée par la survenue des anticorps. De quoi concentrer tous les soupçons sur le fameux virus... Reste désormais à décrypter les mécanismes moléculaires à l'œuvre. **J. P.**

❖ **Cytosquelette.** Réseau de filaments protéiques à l'intérieur des cellules, qui leur confère leur structure et leurs propriétés mécaniques

🔗 K. Bjornevik *et al. Science*, 21 janvier 2022 ; doi : 10.1126/science.abc8222



📌 Inflammation cérébrale d'une SEP. Certaines lésions apparaissent en rouge et en vert.

© Reich Bhagavatheswarani/NIH/NINDS



LE POINT AVEC

© Coll. privée



Catherine Lubetzki

neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris

En quoi ces travaux sont-ils particulièrement intéressants ?

Catherine Lubetzki : On sait depuis une vingtaine d'années que l'infection par le virus Epstein-Barr (EBV) est un facteur de risque pour le développement d'une sclérose en plaques (SEP). Mais ce qui est remarquable dans cette nouvelle étude, c'est sa robustesse ! Elle s'appuie sur une très large cohorte : 10 millions de jeunes militaires américains suivis entre 1993 et

2013. Parmi ces jeunes gens, 801 individus ont développé une SEP, et un seul ne présentait pas de traces d'anticorps anti-EBV dans le sang. À lui seul, ce résultat n'est pas significatif puisque près de 95 % de la population générale a été exposée au virus au cours de sa vie. Pour cette raison, les chercheurs se sont intéressés à une sous-population de participants : ceux chez qui il n'existait aucune trace du virus au moment où ils ont été inclus dans l'étude.

Qu'a-t-on regardé chez ces personnes ?

C.L. : Dans ce groupe de 530 000 individus suivis sur une dizaine d'années, 35 ont développé une SEP. Parmi ceux-ci, 97 % ont été infectés par le virus avant la survenue de la SEP. Mais, chez les patients qui n'ont jamais développé la maladie, seuls 50 % sont devenus séropositifs à l'EBV au cours du temps. Ainsi, les auteurs ont pu évaluer que l'infection EBV augmente d'un facteur 32 le risque de développer une SEP. Ils ont ensuite montré que les neurofilaments à chaînes légères, dont la présence signe l'atteinte neuronale de la SEP, étaient détectés après la séroconversion EBV : cela confirme que les premiers signes biologiques de la maladie surviennent après l'infection. Cette étude est cependant insuffisante pour affirmer un lien de causalité directe entre infection par EBV et SEP : l'infection par l'EBV semble être une condition nécessaire, mais

non suffisante, à l'apparition de la sclérose en plaques.

Comment approfondir ces recherches ?

C. L. : Il faut continuer ce type de suivi longitudinal, mais aussi comprendre les mécanismes biologiques qui expliquent les liens entre l'infection EBV et la SEP. Une étude récente nous fournit des résultats importants. Elle suggère l'existence d'un mimétisme moléculaire entre EBNA1, qui est un facteur de transcription[❖] d'EBV, et une protéine du système nerveux central[❖], GlialCAM, exprimée par les cellules gliales qui forment l'environnement des neurones. Les auteurs ont mis en évidence, chez 20 à 25 % des patients atteints de SEP, des anticorps qui attaquaient à la fois EBNA1 et GlialCAM, fragilisant peut-être les cellules nerveuses. Ils ont aussi montré, dans un modèle murin de SEP, que l'immunisation contre le virus par EBNA1 aggrave les signes cliniques de la maladie. Le vaccin contre Epstein-Barr, en cours de développement, constitue une piste thérapeutique intéressante qui pourrait à terme faire reculer la prévalence de la maladie. Son rapport bénéfice-risque devra bien sûr être évalué.

Propos recueillis par Julie Paysant

❖ **Facteur de transcription.** Protéine qui régule l'expression des gènes

❖ **Système nerveux central.** Composé du cerveau et de la moelle épinière

Catherine Lubetzki : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Institut du cerveau

🔗 T. V. Lanz *et al. Nature*, 24 janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41586-022-04432-7

Valérie Gabelica a longtemps cherché à hisser la science des mesures, parfois considérée à tort comme une science annexe, au rang de discipline de recherche à part entière. Défi relevé ! Nommée directrice de l'Institut européen de chimie et de biologie (IECB), près de Bordeaux, et lauréate du prix Liliane Bettencourt pour les sciences du vivant en 2021, la scientifique d'origine belge a su développer des outils innovants d'analyse de l'ADN et de l'ARN, qui ont achevé de convaincre ses pairs.

VALÉRIE GABELICA

La preuve par la mesure

En Belgique, l'avenir de la jeune étudiante de l'université de Liège semblait tout tracé. Ses parents, et en particulier son père chercheur en chimie des minéraux, ont tôt fait de la convaincre de l'intérêt d'une vie professionnelle tournée vers la recherche. Mais Valérie Gabelica crée, dès sa thèse, sa propre niche : étudier comment interagissent les acides nucléiques – l'ADN et l'ARN – par spectrométrie de masse. Cette technique d'analyse permet de détecter et d'identifier des molécules en mesurant leurs masses respectives, et de repérer ainsi des interactions entre elles. « *Ce n'était pas du tout à la mode à l'époque, s'amuse Valérie Gabelica. Et ça ne l'est toujours pas, d'ailleurs !* »

Cette idée tout à fait originale a germé très tôt, dès sa thèse. « *Mon directeur m'a fait confiance, et j'ai eu carte blanche pour lancer des recherches* », se réjouit-elle. Elle étudie alors plus particulièrement les changements de structure des acides nucléiques, ADN et ARN, induits par la liaison avec des molécules-médicaments. « *Il s'agissait d'une nouvelle approche thérapeutique. C'était passionnant. Le plus souvent, notre technique révélait la formation de complexes totalement inattendus !* » Premiers résultats, premières publications dans

des revues internationales, invitations à des séminaires... La carrière de la jeune chimiste semble lancée.

Valérie Gabelica fait entre-temps la connaissance de **Jean-Louis Mergny**, spécialiste de structures non conventionnelles d'ADN, notamment des G-quadruplex, des structures en quadruple hélices formées par des acides nucléiques riches en guanine, une des quatre lettres du code génétique. Entre les deux scientifiques, le courant passe immédiatement. Jean-Louis Mergny est convaincu de l'intérêt d'utiliser la spectrométrie de masse pour sonder la matière et ne cache pas, quelques années plus tard, son souhait d'accueillir la jeune chimiste dans les locaux de l'**Institut européen de chimie et de biologie (IECB)**, à Pessac. « *J'en rêvais, se souvient Valérie Gabelica. L'IECB bénéficie d'un statut un peu particulier dans le système français. L'institut a été fondé en 1998 pour permettre à de jeunes équipes d'être indépendantes scientifiquement et financièrement.* » Si bien que, quand un profil de chef de groupe en spectrométrie de masse se libère à l'IECB en 2011, Jean-Louis Mergny en avertit aussitôt la scientifique. Valérie Gabelica dépose sa candidature. Premier obstacle. Après un entretien devant le conseil scientifique de l'IECB,

la chercheuse est recrutée, non pas en tant que cheffe de groupe, mais comme membre associée à la plateforme. Pugnace, celle-ci se met en quête de financements. Elle décroche rapidement une bourse ATIP-Avenir² en 2012 et un financement du Conseil européen de la recherche (ERC)

DATES CLÉS

1998-2002. Thèse en chimie à l'université de Liège (Belgique)

2005. Chercheuse qualifiée au Fonds de la recherche scientifique (Belgique)

2012. Lauréate ATIP-Avenir de l'Inserm-CNRS

2013. Directrice de recherche Inserm au laboratoire Acides nucléiques : régulations naturelles et artificielles, et professeure invitée à l'IECB

2013. Lauréate d'une bourse ERC Consolidator Grant

2019. Cheffe de groupe à l'IECB

2021. Directrice de l'IECB

en 2013, puis se présente de nouveau devant le comité scientifique de l'IECB en 2014. Nouvelle déconvenue. Alors quand, en 2018, la chimiste candidate pour la troisième fois, celle-ci décide « d'arrêter de déguiser » la nature de ses travaux en chimie analytique, jusqu'alors présentés à l'aune de leurs applications potentielles dans l'espoir de convaincre le jury... et met l'accent sur ses travaux engagés en recherche fondamentale. Bingo ! Valérie Gabelica est nommée cheffe de groupe : la science des mesures a gagné sa place dans le centre d'excellence bordelais.

Une place largement méritée. Pour preuve, les travaux réalisés en spectrométrie dite « de mobilité ionique », qui sonde la compacité des structures. « *Nos expériences sur les acides nucléiques ont permis des avancées fondamentales pour les sciences de la mesure. Le modèle établi avait longtemps supposé que la structure des biomolécules était préservée dans le spectromètre de masse, confie Valérie Gabelica, et que cette technique était donc parfaitement adaptée à l'étude de l'ADN et de l'ARN. Grâce à nos travaux, nous nous sommes aperçus – à quelques exceptions près – que cette hypothèse n'était pas valable pour les acides nucléiques.* » Leur structure s'est révélée plus compacte que prévu dans le spectromètre... Il fallait donc revoir l'interprétation de tous les travaux de recherche fondés sur cette technique. « *La présentation des résultats devant nos pairs a donné lieu à des discussions très animées. Quand on contredit une hypothèse ou des travaux existants, il convient d'avancer des preuves solides ! Mais nous avons confiance en nos résultats. Les mesures ne trichent pas.* »

Pour Valérie Gabelica, cet épisode a été l'occasion d'une nouvelle évolution. « *In fine, nous avons été plus contrariés que nos contradicteurs. J'avais fondé mon programme ATIP-Avenir sur l'utilisation de la spectrométrie de mobilité ionique pour étudier les changements de configuration de l'ADN ou de l'ARN. Tout était donc remis en question !* » Notamment pour les séquences G-quadruplex présentes près des promoteurs d'oncogènes  et dans les télomères , qui régulent la division cellulaire. Elles constituent des cibles potentiellement intéressantes pour des liaisons avec des médicaments anti-cancéreux. « *Le cœur du G-quadruplex est bien préservé, mais comme les autres parties se compactent, la spectrométrie de mobilité ionique ne nous*

donnait pas la finesse d'information désirée, précise Valérie Gabelica. Cela nous a ainsi poussés à explorer une tout autre technique pour sonder les structures des acides nucléiques : la spectroscopie laser. » L'équipe continue d'étudier ces séquences dans le but de développer des médicaments spécifiques pour lutter contre les cellules tumorales, et non des molécules qui viseraient l'ADN de toutes les cellules en division, comme c'est le cas aujourd'hui en chimiothérapie. Grâce au financement du prix Liliane Bettencourt pour les sciences du vivant, elle peut maintenant étendre ses travaux aux effets des modifications chimiques naturelles des ADN et des ARN. « *Nous savons que les molécules présentes dans notre environnement, ainsi que les molécules sécrétées par nos cellules – en particulier sous l'effet du stress – impriment leur marque sur l'ADN ou l'ARN. Ces empreintes chimiques peuvent modifier l'expression des gènes en protéines et nous allons développer une méthode pour mesurer ces modifications dites "épigénétiques".* » Une toute nouvelle voie vers une médecine personnalisée ?

Séverine Duparcq

 **ATIP-Avenir.** Programme qui permet aux jeunes chercheurs de constituer leur propre équipe de recherche dans les domaines des sciences de la vie et de la santé

 **Oncogène.** Gène impliqué dans les cancers

 **Téломère.** Extrémité des chromosomes

Jean-Louis Mergny : unité 1182 Inserm/CNRS/École polytechnique, Laboratoire d'optique et biosciences

Institut européen de chimie et de biologie (IECB) : unité 1212 Inserm/CNRS/Université de Bordeaux

Directrice de recherche au Centre méditerranéen de médecine moléculaire (C3M) de l'université de Nice, Corine Bertolotto co-dirige, avec Robert Ballotti, l'équipe Biologie et pathologies des mélanocytes. Celle-ci développe des recherches sur les mélanomes de la peau et de l'œil, récompensées en 2021 par le prix Henry et Mary-Jane Mitjavile de l'Académie nationale de médecine et le prix Dandrimont-Bénicourt de la Fondation de l'Institut de France.

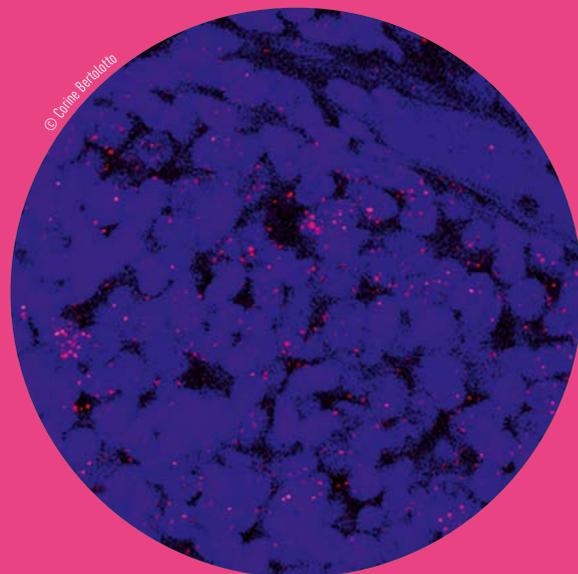
Je me suis beaucoup intéressée au facteur de transcription *MITF*, le gène maître de la fabrication des mélanocytes, ces cellules qui produisent la mélanine, le pigment responsable de la coloration de notre peau. Sans *MITF*, pas de mélanocyte ! Pendant ma thèse à l'université de Nice, j'avais étudié le rôle de *MITF* dans la différenciation des mélanocytes, et donc dans la pigmentation. Ces recherches ont ouvert des pistes pour comprendre des dérèglements pigmentaires comme le lentigo (hyperpigmentation qui apparaît au cours du temps à cause de l'exposition au soleil) ou le mélasma, le fameux « masque de grossesse » caractérisé par l'apparition de taches brunes, sur le visage notamment. Si ces phénomènes ne sont pas graves, ils peuvent avoir des retentissements psychologiques importants. Or, des travaux antérieurs avaient montré que *MITF* joue un rôle fondamental dans la survie et la prolifération des mélanocytes... Notre équipe s'est donc mise en quête d'une mutation dans le gène *MITF*... Et, surprise, nous l'avons trouvée rapidement ! Grâce à la collaboration étroite mise en place avec Brigitte Bressac-de Paillerets, onco-généticienne à l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif, nous avons séquencé différents génomes de patients atteints de mélanome cutané et identifié en 2011 la mutation qui constitue aujourd'hui

« Nous avons identifié un nouveau facteur de risque au mélanome cutané »



Corine Bertolotto

unité Inserm 1065/Université Nice
Sophia Antipolis, Centre
méditerranéen de médecine
moléculaire



↑ Détection de cellules avec un phénotype invasif (rouge) dans un mélanome uvéal classé de bon pronostic

un facteur de risque majeur. Cette découverte a initié l'instauration de nouvelles recommandations dermatologiques pour la surveillance des mélanomes chez les familles des patients, dont la recherche de mutations dans le gène *MITF*. Aujourd'hui, nous étudions les mécanismes de résistance aux traitements dans les mélanomes cutanés et oculaires. Ma plus grande satisfaction dans mon métier, c'est de savoir que mes recherches sont utiles aux patients !

Propos recueillis par Séverine Duparcq

PRÉVENIR LES RISQUES DE RUPTURE DU PÉRINÉE À L'ACCOUCHEMENT



Bertrand Gachon

CIC 1402 Inserm/Université de Poitiers/CHU de Poitiers

Obstétricien et maître de conférences, Bertrand Gachon développe des travaux de recherche au sein de trois équipes du CHU de Poitiers et de l'université de Nantes. Son ambition : contribuer à une meilleure protection du plancher pelvien des femmes lors de l'accouchement. Avec, notamment, la création d'un outil de mesure des propriétés biomécaniques des muscles du périnée. Ces travaux ont été récompensés par le prix Janine Rouane-Crépeaux 2021 de l'Académie nationale de médecine.

Développer un algorithme capable de calculer et de prévenir les risques de déchirure du plancher pelvien lors de l'accouchement par simple examen échographique : c'est le défi que s'est lancé Bertrand Gachon dans le cadre de sa thèse, menée dans le service de gynécologie obstétrique et de médecine de la reproduction du CHU de Poitiers.

« En obstétrique, la priorité est généralement donnée à la santé de l'enfant, confie Bertrand Gachon. J'ai rapidement fait le constat que l'accouchement peut générer, chez la mère, des traumatismes physiques qui sont restés longtemps occultés. Ce risque varie d'une femme à l'autre, sans que l'on comprenne vraiment pourquoi. »

À poids de l'enfant égal et à morphologie comparable, certaines femmes accouchent sans connaître de déchirure du périnée, tandis que d'autres subiront un traumatisme important, jusqu'à la rupture du sphincter anal dans 5 % des cas.

Avec des conséquences parfois très lourdes. « Avoir des douleurs chroniques ou une incontinence anale transitoire ou durable, sur plusieurs mois, avec des difficultés à retenir les gaz ou les selles, augmente de deux à trois fois les risques de troubles de la relation avec l'enfant, de dépression ou de renoncement à une grossesse ultérieure », explique Bertrand Gachon. La collaboration des trois équipes de Poitiers et de Nantes a permis de développer des techniques d'imagerie fonctionnelle pour mesurer les propriétés biomécaniques du plancher pelvien, par examen échographique, et d'établir une première base de données. Une première étude de suivi de ces propriétés pendant la grossesse a été mise en place, et des collaborations européennes sont en cours d'organisation pour optimiser les modèles de prédiction et de prévention des ruptures du périnée.

Séverine Duparcq

🔗 B. Gachon *et al.* *Sci Rep.*, 30 juillet 2021 ; doi : 10.1038/s41598-021-95012-8

🔗 B. Gachon *et al.* *BMC Musculoskeletal Disord.*, 15 mai 2020 ; doi : 10.1186/s12891-020-03333-y

🔗 X. Fritel *et al.* *BJOG*, 19 janvier 2020 ; doi : 10.1111/1471-0528.16075

🔗 B. Gachon *et al.* *Arch Gynecol Obstet.*, 13 novembre 2019 ; doi : 10.1007/s00404-019-05369-5



GRAND ANGLE

SANTÉ NUMÉRIQUE

Peut-on tout prédire ?

Dossier réalisé par
**Françoise
Dupuy Maury**
en collaboration
avec **Inria**

Aujourd'hui, les outils numériques sont capables de capter des signaux très subtils à différentes échelles : dans le fonctionnement d'un organisme, le comportement d'une population, ou notre environnement. Grâce à l'analyse de données massives, les chercheurs ont désormais l'ambition de formuler des prédictions sur l'apparition, la diffusion et l'évolution de maladies. À la clé ? Des interventions plus efficaces en santé publique et des traitements mieux personnalisés. Les possibilités semblent infinies... mais le diable est dans les détails. Que peut-on réellement prédire et prévenir grâce aux données de santé aujourd'hui ? Quelles sont les applications efficaces et concrètes de l'intelligence artificielle ? N'en surestime-t-on pas les avantages ? Tour d'horizon des connaissances et des incertitudes en la matière... pour que l'opacité du numérique ne soit plus qu'un lointain nuage.

La Covid-19 a renforcé l'aversion aux risques pour la santé : un événement aussi anodin qu'un contact avec un animal sauvage a provoqué une pandémie qui, en théorie, aurait pu être évitée grâce à des outils de surveillance épidémiologique. En effet, nous disposons aujourd'hui de technologies qui peuvent contribuer à diagnostiquer précocement une maladie ou à en limiter les conséquences néfastes ; c'est le cas pour le cancer du sein, la maladie d'Alzheimer ou encore les comportements suicidaires. Des algorithmes alimentés par des données massives en santé et des systèmes d'intelligence artificielle (IA) prétendent désormais prédire l'efficacité des traitements, assister les médecins dans leur pratique, ou encore surveiller les effets des médicaments à l'échelle d'une population. Certains aident même les malades à suivre l'évolution de leur santé de manière autonome... Si l'on s'en tient à ces scénarios abstraits, les opportunités offertes par les nouveaux outils de santé numérique pour améliorer les pratiques médicales et la recherche sont immenses. Pourtant, ils sont encore loin d'être matures... et le chemin pour qu'ils intègrent durablement et en grand nombre notre vie médicale s'annonce encore long. Leur bénéfice théorique peine à être démontré en vie réelle, car peu sont évalués de manière robuste par des études aux plus hauts standards de la médecine fondée sur les preuves. Mais surtout, sommes-nous prêts à utiliser ces outils dans notre quotidien ? Leur développement repose de fait sur l'accès à nos données de santé, ce qui pose des problèmes de sécurité et de confidentialité. Autant d'écueils que la

❖ **Surdiagnostic.** Diagnostic d'une maladie qui n'est pas destinée à évoluer ou à avoir des conséquences néfastes pour la vie du patient

Catherine Uzan : unité 938 Inserm/Sorbonne Université/AP-HP, Centre de recherche Saint-Antoine

📄 C. Uzan *et al. Bull Cancer*, 23 septembre 2020 ; doi : 10.1016/j.bulcan.2020.08.003

📄 J. Tyrer *et al. Stat Med*, 23 mars 2004 ; doi : 10.1002/sim.1668

📄 A. R. Brentnall *et al. JAMA Oncol*, 13 septembre 2018 ; doi : 10.1001/jamaoncol.2018.0174

📄 F. Turati *et al. Nutrients*, 26 février 2020 ; doi : 10.3390/nu12030607

📄 I. Jacobs *et al. Br J Nutr*, 14 mai 2021 ; doi : 10.1017/S0007114521001598

santé numérique n'a pas encore surmontés, même si elle y travaille activement. La détection précoce des risques de survenue de maladies est un des domaines dans lequel l'exploitation des données massives a fait ses preuves. Elle commence même à être utilisée en routine ! C'est le cas, par exemple, à la consultation dédiée à la prévention du cancer du sein, qui a ouvert ses portes en 2018 à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

Tant que l'intervention est possible

Mise en place par **Catherine Uzan**, la consultation propose un dépistage personnalisé pour répondre à une demande médicale pressante : plusieurs études ont montré que les programmes nationaux de dépistage conduisent à 5 à 19 % de surdiagnostics❖, associés à des traitements inutiles, voire délétères. Au cours de cette consultation, les patientes sont auscultées par un médecin et interrogées sur leurs antécédents et leur mode de vie. Ces données sont analysées grâce à deux algorithmes : le Tyrer-Cuzick et/ou le Mammorisk®. Le premier, mis au point en 2004 par Jonathan Tyrer et Jack Cuzick du Centre de prévention des cancers de Londres, se concentre sur les antécédents médicaux, personnels et familiaux de la femme, pour

déterminer son facteur de risque génétique. Le Mammorisk®, développé par Suzette Delalogue de l'institut Gustave Roussy à Villejuif et la société française Predilife, intègre quant à lui des informations sur la densité des tissus mammaires, évaluée lors d'une mammographie. À partir de l'ensemble de ces informations, le médecin établit un score personnalisé de risque de développer un cancer du sein. Puis, il propose d'adapter la surveillance de la patiente, en recommandant par exemple de passer des examens tous les ans si ce score s'avère élevé. Enfin, un programme personnalisé sous forme de coaching est envisagé pour aider la patiente à diminuer le risque, en agissant par exemple sur son mode de vie, son alimentation, et plus généralement sur les facteurs sur lesquels elle possède un contrôle.

Dès 2020, l'équipe de Catherine Uzan a réalisé une première évaluation de sa démarche : sur les 153 femmes pour lesquelles un algorithme – ou les deux – ont été utilisés, la moitié présentait un risque élevé ou très élevé de cancer, et 60 % ont bénéficié d'une personnalisation de leur surveillance. Enfin, 98 % étaient satisfaites ou très satisfaites de la consultation. Malgré ces résultats positifs, cette

📌 Agrégats de cellules 3D, ou sphéroïdes, issus d'une tumeur mammaire, conçus pour tester l'efficacité de médicaments dans le cancer du sein sans recourir à des modèles animaux





← Bilan d'orthophonie au sein de l'unité cognitivo-comportementale d'un centre de soins psychogériatriques spécialisé dans la maladie d'Alzheimer

teurs de risque, ou des signes avant-coureurs. À ce jour, les connaissances en la matière sont incomplètes : les travaux qui étudient les associations entre ces différents troubles portent généralement sur une seule maladie ou atteinte d'une fonction biologique, et ne sont pas en mesure d'embrasser leurs multiples combinaisons. Un écueil que **Carole Dufouil**, directrice de recherche Inserm au centre de recherche Bordeaux Population Health, **Thomas Nedelec** et **Stanley Durrleman**, chercheurs à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière à Paris, ont dépassé grâce à une approche fondée sur l'analyse de données massives. Dans un premier temps, l'équipe a identifié dans la littérature 123 pathologies ou atteintes possiblement associées à Alzheimer. Puis, grâce à un outil de modélisation statistique, les chercheurs ont « testé » ces associations grâce aux données issues des dossiers médicaux de 80 000 personnes, dont la moitié étaient atteintes d'Alzheimer. Ils ont ainsi complété la liste des troubles les plus fréquemment présents quinze ans avant l'apparition des premiers symptômes de neurodégénérescence : la dépression arrive en tête, suivie par l'anxiété, l'exposition à un stress important, la perte d'audition, la constipation, l'arthrose cervicale, les pertes de mémoire, la fatigue et les malaises, les chutes et les pertes de poids soudaines.

Bien sûr, il s'agit d'associations statistiques qui ne se suffisent pas à elles-mêmes : elles ne signifient en aucun cas qu'une personne qui souffre de constipation ou d'anxiété développera nécessairement une démence de type Alzheimer. Cependant, « *cette information est importante pour les médecins qui surveillent l'évolution de leurs malades sur de longues années ; en cas de suspicion d'une disposition à développer une démence, ils pourront proposer une prise en charge précoce* », souligne Rodolphe Thiébaud. Et parce que ces résultats ne déterminent pas si ces atteintes sont de simples facteurs de risque ou les premiers signes de la maladie, un retour à la paillasse avec des approches classiques de biologie moléculaire et cellulaire s'avère encore indispensable.

approche pose quelques questions : ce dépistage est-il plus efficace qu'une procédure standard qui, en France, repose sur un examen clinique et une mammographie proposés tous les deux ans aux femmes

âgées de 50 à 74 ans ? Une question à laquelle l'étude internationale MyPeBS (pour *My Personal Breast Screening*), coordonnée par Suzette Delaloge, souhaite répondre, via le suivi de 85 000 femmes de 40 à 70 ans et recrutées dans 6 pays – Belgique, Espagne, France, Israël, Italie et Royaume-Uni. Un projet ambitieux, qui pourrait nous apporter des réponses claires dans un futur proche.

Autre inconnue : dans quelle mesure les patientes sont-elles vraiment motivées pour suivre le coaching proposé à l'issue de la consultation, et à quel point en respectent-elles les préconisations ? Pour éclairer cet aspect essentiel, l'équipe de Catherine Uzan a lancé l'étude AdDEPI,

(pour Adhésion à la prévention et au dépistage du cancer du sein) : si les patientes n'adoptent pas les recommandations formulées par les médecins, il faut comprendre pourquoi, afin de les personnaliser.

« Dans le cas d'Alzheimer, on sait qu'il faut intervenir très tôt en stimulant l'intellect »

Répondre à ces questions est d'autant plus important qu'en France, moins de la moitié des femmes participent au programme national de dépistage, et que selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le cancer du sein est la première cause de

mortalité des femmes... pourtant, grâce aux traitements, le taux de survie est de 90 %, voire plus, surtout si la maladie est diagnostiquée très tôt.

Ralentir l'évolution

À l'inverse, lorsqu'aucun traitement n'existe, il est d'autant plus crucial de prévenir ou de retarder le plus longtemps possible la survenue d'une pathologie. C'est le cas dans la maladie d'Alzheimer, pour laquelle « *on sait qu'il faut intervenir très tôt en stimulant l'intellect* [par exemple, en faisant travailler sa mémoire ou en apprenant de nouvelles tâches, ndlr.] », indique **Rodolphe Thiébaud**, professeur de santé publique à l'université de Bordeaux et directeur d'une équipe de recherche Inserm/Inria. Or, Alzheimer met plus de dix ans à devenir visible sur le plan clinique, et on soupçonne la dépression et les problèmes d'audition d'en être des fac-

Rodolphe Thiébaud : unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux, Inserm/Inria/Université de Bordeaux, équipe Statistiques pour la médecine translationnelle

Carole Dufouil : unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux ; CIC 1401 Inserm/Université de Bordeaux/CHU de Bordeaux

Thomas Nedelec, Stanley Durrleman : unité 1127 Inserm/CNRS/Inria/Sorbonne Université

T. Nedelec et al. *Lancet Digit Health*, 1^{er} mars 2022 ; doi : 10.1016/S2589-7500 (21) 00275-2



⬆ Les approches numériques peuvent participer à la prévention des gestes suicidaires.

Outre l'anticipation des risques de santé qui évoluent sur de longues périodes, les approches numériques peuvent contribuer à détecter des événements plus brutaux : le suicide, en particulier. En France, chaque année, 220 000 tentatives de suicide sont prises en charge par les urgences, et hélas, 10 500 personnes se donnent la mort, selon le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm. La crise sanitaire due à la pandémie a eu des effets délétères sur la santé mentale qui font craindre un accroissement de ces comportements suicidaires, en particulier chez les jeunes. Or, des signaux d'alerte d'un passage à l'acte existent bel et bien. Afin de les identifier, **Mélissa Macalli**, post-doctorante, et **Christophe Tzourio**, neurologue et épidémiologiste au centre de recherche Bordeaux Population Health, ont développé un algorithme de *machine*

learning (ou méthode d'apprentissage automatique). Ce type d'outil permet d'établir des modèles récurrents à partir d'un grand nombre de données. Ici, elles ont été collectées auprès de plus de 5 000 étudiants inclus dans la cohorte i-Share, qui en compte plus de 20 000. Les chercheurs ont classé 70 facteurs associés au risque suicidaire identifiés dans la littérature scientifique, et les ont comparés aux trajectoires de vie de ces jeunes adultes. Bilan : quatre facteurs – les pensées suicidaires, l'anxiété, les symptômes dépressifs et l'estime de soi – permettent de détecter environ 80 % des comportements suicidaires. Si les trois premiers étaient déjà connus, l'estime de soi est un facteur nouveau qui se révèle extrêmement important, et dont il faudra désormais tenir compte dans la prévention.

Une question d'image

Pour proposer une prise en charge très précoce, l'enjeu est de diagnostiquer le plus rapidement et le plus finement possible

les malades. Là encore, l'IA présente un intérêt non négligeable, si l'on en croit le développement récent d'outils d'aide au diagnostic. Certains sont déjà utilisés depuis plusieurs années, d'autres font l'objet d'études de recherche approfondies. Parmi les algorithmes déjà à l'œuvre, « ceux qui font intervenir l'analyse d'images sont les plus avancés. Notamment parce que le traitement de l'image est plus aisé que l'analyse de texte courant, d'un point de vue technique », explique **Xavier Tannier** du Laboratoire d'informatique médicale et ingénierie des connaissances pour la e-santé (Limics) à Paris. Le logiciel Pixyl.Neuro, développé par la startup française Pixyl* issue d'Inria et de l'Inserm, compte parmi ces outils prometteurs qui devront prouver leur efficacité avant que les médecins puissent se les approprier en toute confiance. L'algorithme d'origine, lui aussi fondé sur le *machine learning*, a été conçu en 2010 au cours du post-doctorat de Senan Doyle au sein du centre Inria Grenoble Rhône-Alpes, avec la collaboration du Grenoble Institut des neurosciences. Lors de la preuve de concept, il s'est montré capable de repérer dans des clichés d'imagerie cérébrale des

© T. Gaiskhn/Adobe Stock



© Inserm/François Guénet

*Voir *Science&Santé* n° 28, Entreprendre « Pixyl. Mieux faire parler les IRM », p. 40-41

Mélissa Macalli, Christophe Tzourio : unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux

Xavier Tannier : unité 1142 Inserm/Sorbonne Université/ Université Sorbonne Paris Nord

✍ M. Macalli *et al.* *Sci Rep.*, 15 juin 2021 ; doi : 10.1038/s41598-021-90728-z

➔ Pixyl propose des solutions logicielles innovantes pour l'analyse des IRM cérébrales, via des algorithmes dédiés à l'identification de biomarqueurs en neuro-imagerie clinique.

lésions associées à la sclérose en plaques, une maladie inflammatoire du cerveau et de la moelle épinière. Puis, pour gagner en performance et tenir compte de la grande variabilité des pratiques des radiologues, l'algorithme a été « entraîné » sur des clichés issus de plus de quarante établissements de soins en Europe et aux États-Unis. Avec l'aide des radiologues et des médecins, il a réduit la voilure des zones d'intérêt à analyser sur les clichés, passant de 160 régions cérébrales, à 20 seulement ! Mais pour réaliser cette prouesse, il était indispensable d'intégrer l'algorithme dans un logiciel au fonctionnement transparent, facile d'utilisation et suscitant la confiance des radiologues. Tous les spécialistes des outils d'aide au diagnostic l'assurent : il est indispensable que les experts visualisent via quel type de « raisonnement médical » un outil aboutit à telle ou telle conclusion... sans quoi, ils ne voudront pas l'utiliser. En 2019, Pixyl.Neuro a obtenu le marquage CE qui lui donne le titre officiel de dispositif médical d'aide au diagnostic, et lui permet d'être commercialisé en Europe.

Or, cette reconnaissance a un prix. « Désormais, il n'est plus question de changer une virgule à l'algorithme, précise **Hugues Berry**, adjoint au directeur scientifique d'Inria pour la santé et la biologie numérique. Cette rigidité est difficilement applicable en l'état aux dispositifs de deep learning [ou apprentissage profond, ndlr.], qui ne cessent d'apprendre au contact des données, et qui évoluent donc en permanence. » La réglementation sur les dispositifs médicaux à usage commercial devra-t-elle s'adapter à terme ? Malgré ce bémol, Pixyl.Neuro est déployé dans une vingtaine d'établissements médicaux en France et en Europe. Il aide les radiologues dans le diagnostic et le suivi de la sclérose en plaques, de maladies neurodégénéra-

tives comme Alzheimer ou Parkinson, ou encore de troubles cérébraux divers comme les migraines et l'épilepsie. Il leur fournit des informations précises sur les lésions observées, comme leur volume, leur nombre, leur emplacement, ou leur évolution par rapport à un examen antérieur. À charge ensuite au radiologue de poser le diagnostic, car le logiciel ne se substitue pas à son expertise générale.

La quête du plus petit détail

L'aide au diagnostic fondée sur l'imagerie se diversifie à vue d'œil. **Ferdinand Dhombres** du Limics, quant à lui, a choisi d'y adjoindre une approche ontologique, dans laquelle l'algorithme maîtrise toutes les nuances de langage associées à un domaine, c'est-à-dire sa sémantique. Plus précisément, le chercheur s'est intéressé à l'échographie pour le diagnostic précoce des grossesses extra-utérines, qui est particulièrement délicat à poser – surtout pour les radiologues non experts – car les images sont complexes et difficiles à interpréter. Grâce à l'analyse de milliers de rapports d'échographies, de publications médicales et de clichés d'échographie, l'algorithme a constitué une collection de

1 400 termes descriptifs spécifiques aux grossesses extra-utérines et 80 images de référence, c'est-à-dire une sorte d'encyclopédie ultra-spécialisée qui constitue le « savoir médical » du logiciel. Pour chaque image prise par le radiologue, l'outil propose des clichés similaires et des signes précis à rechercher. Il a ensuite été confié à l'œil expert de six échographistes qui ont analysé, avec son aide, 35 cas de grossesses extra-utérines. Puis le logiciel a été testé auprès de deux étudiants qui ont effectué des échographies sur une plateforme virtuelle. Résultat : 20 % de diagnostics corrects en plus. Aujourd'hui, le logiciel est développé par le consortium SUOG (pour *Smart Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*), qui souhaite étendre son utilisation au suivi global des grossesses. L'objectif est d'aider les échographistes non experts à diagnostiquer eux-mêmes des complications obstétriques, et à élaborer un dossier le plus complet possible des anomalies observées, qui sera ensuite transmis à un collègue plus expérimenté. En théorie, toutes les femmes pourraient bénéficier de la même qualité de suivi grâce à ce genre d'outil standardisé, s'il était déployé sur l'ensemble du territoire. Plus largement, « il est vrai que ces outils numériques offrent des opportunités nouvelles aux malades, puisqu'ils apportent ou

↓ Villosités du chorion, la membrane qui entoure l'embryon, sortant d'une trompe de Fallope. Ce phénomène constitue la marque d'une grossesse extra-utérine, où l'embryon est implanté hors de l'utérus.



Hugues Berry : unité 5205 CNRS/Inria/Université de Lyon/INSA Lyon/École centrale Lyon, Laboratoire d'informatique en image et systèmes d'information

Ferdinand Dhombres : unité 1142 Inserm/Sorbonne Université/Université Sorbonne Paris Nord

↗ F. Forbes *et al.* « A Weighted Multi-Sequence Markov Model For Brain Lesion Segmentation » in *13th International Conference on Artificial Intelligence and Statistics - AISTATS 2010*, mai 2010, Sardaigne, pp. 225-232 ; HAL : inserm-00723808

↗ F. Dhombres *et al.* *J Biomed Semantics*, 31 janvier 2017 ; doi : 10.1186/s13326-017-0117-1

↗ F. Dhombres *et al.* *J Med Internet Res*, 3 juillet 2019 ; doi : 10.2196/14286

complètent des compétences là où on les trouve difficilement ; dans des endroits très reculés par exemple », reconnaît **Marie-Christine Jaulent** du Limics. Néanmoins, les logiciels innovants ne sont pas un palliatif aux déserts médicaux. « De manière paradoxale, le numérique pourrait aussi accroître le développement de fortes inégalités : ces logiciels nécessitent eux-mêmes une expertise que l'on ne trouve pas partout. En outre, il existe encore des zones blanches qui limitent l'utilisation d'outils qui utilisent des bases de données en ligne, et qui doivent être connectés à Internet pour fonctionner. Selon qu'un patient est pris en charge par un établissement équipé, ou non, la qualité de soin peut en pâtir. Cela pose le problème éthique de l'égalité des chances », déplore la chercheuse.

Quand l'IA tombe sur un os

Heureusement, il existe des situations où l'aide au diagnostic, bien qu'imparfaite, se révèle franchement utile. « À l'hôpital Cochin à Paris, il existe une filière de soins spécifique à l'ostéoporose. Le recensement des patients à risque se fait grâce au signalement, par le personnel des urgences et des services concernés, de fractures dites "de faible énergie". Elles sont dues à une petite chute ou à un choc très modéré, et constituent des signaux d'ostéoporose potentielle. Or, le personnel soignant n'a pas toujours le temps de faire ce signa-



➡ Mesure de la densité optique du col de fémur d'une patiente via un densitomètre, pour le diagnostic de l'ostéoporose

Gare aux outils qui trompent le médecin

Si l'utilisation de l'IA en radiologie est prometteuse, elle devra montrer un véritable bénéfice en vie réelle, ce qui ne va pas toujours de soi. En 2019, Philippe Preux d'Inria Lille et Thibaut Jacques, radiologue au CHU de la même ville, mettent au point deux algorithmes capables de diagnostiquer, à partir de radios, des fractures du coude chez des enfants. Ce diagnostic est habituellement très difficile à poser, mais les deux algorithmes affichent une précision de plus de 90 %. Confiés à huit radiologues pour les aider à analyser une centaine de clichés de jeunes patients déjà diagnostiqués, « un des algorithmes a amélioré légèrement la performance diagnostique des experts, mais le deuxième l'a diminuée ! », indique Philippe

Preux. À ce jour, les chercheurs n'en comprennent toujours pas la raison. De ce constat découle une autre question encore non résolue : « En cas d'erreur du logiciel, qui est responsable ? Son concepteur, le médecin qui l'utilise, l'établissement de santé, ou... personne ? », interroge Marie-Christine Jaulent.

inria.fr/fr/intelligence-artificielle-radiologie-benefices



© Adobe Stock

lement, qui est très chronophage. C'est pourquoi **Karine Briot**, du service de rhumatologie de l'hôpital, a lancé le projet EpiFractal – auquel j'ai participé », relate Xavier Tannier. L'outil, dont le déploiement est en cours, détecte dans les comptes rendus des médecins un faisceau d'indices associés aux fractures dues à l'ostéoporose, comme l'âge du patient et la localisation de la lésion. Quand l'outil identifie une personne susceptible de souffrir de cette maladie, il alerte automatiquement la filière de soins, qui vérifie le dossier afin de déterminer si elle requiert un suivi spécifique à la fragilité osseuse. « Bien sûr, l'algorithme manque certains patients atteints d'ostéoporose – il possède une sensibilité de 68 % pour les comptes rendus des urgences et de 84 % pour les rapports orthopédiques, reconnaît le chercheur. Mais il facilite déjà le travail de repérage de la filière de Cochin et, à terme, celui d'autres hôpitaux. » L'enjeu

« De manière paradoxale, le numérique pourrait aussi accroître le développement de fortes inégalités »

est d'autant plus important que l'ostéoporose, encore trop souvent identifiée comme une maladie des femmes ménopausées, est très mal diagnostiquée chez les hommes.

Diagnostiquer précocement, c'est bien, mais que fait-on ensuite pour mieux traiter ? Comme nous le rappelle cruellement la Covid-19, nous sommes inégaux face aux maladies. Ce constat est aussi valable pour les traitements : un médicament qui fonctionne très bien pour un malade s'avèrera peu ou pas efficace chez un autre. L'enjeu pour les médecins

est donc de prescrire la bonne prise en charge, au bon moment, à la bonne personne. Là encore, les outils numériques pourraient contribuer à cet objectif, qui s'inscrit pleinement dans un cadre de médecine personnalisée. Par exemple, un peu plus de 3 600 greffes de rein sont réalisées chaque année en France, ce qui fait du rein l'organe le plus fréquemment transplanté.

Marie-Christine Jaulent : unité 1142 Inserm/Sorbonne Université/Université Sorbonne Paris Nord

Karine Briot : unité 1153 Inserm/INRAE/Université Paris Cité/Université Sorbonne Paris Nord, Centre de recherche en épidémiologie et statistiques

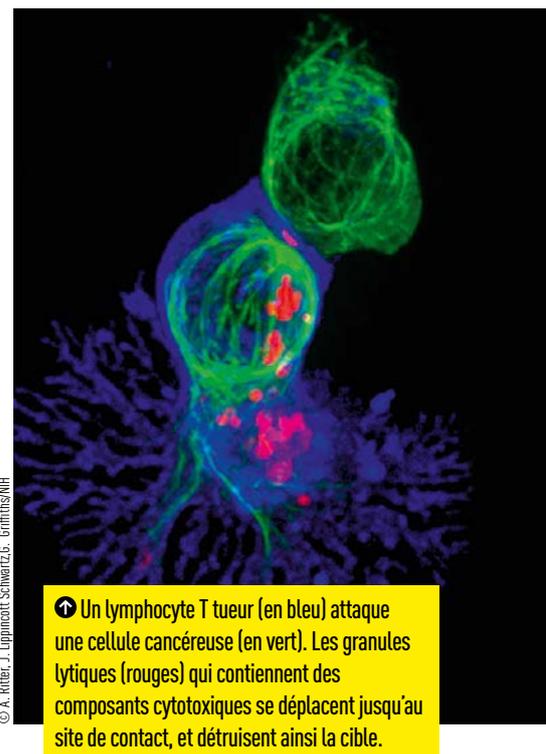
➡ A. Bellamine et al. *Revue du rhumatisme*, 26 novembre 2021 ; doi : 10.1016/j.rhum.2021.10.164

Malgré les avancées de la médecine, le taux de survie du greffon à long terme – c'est-à-dire 10 ans après la transplantation – stagne depuis plus de vingt ans. Prédire son évolution afin d'optimiser la prise en charge des malades est donc un enjeu majeur, pour faire de la greffe un succès fréquent. C'est dans cette optique que l'équipe d'**Alexandre Loupy**, directeur de l'unité Inserm de recherche translationnelle pour la transplantation d'organe de Paris (Paris Transplant Group), en collaboration avec des centres de transplantation français, belges et américains, a mis au point l'algorithme iBox, aujourd'hui développé par Cibiltech, une société co-fondée par le chercheur. Son efficacité a été validée via l'étude rétrospective de plus de 7 000 dossiers de patients greffés suivis en France, en Europe et aux États-Unis, ou qui avaient été inclus dans des essais cliniques visant à évaluer des traitements ; il s'est révélé fiable pour établir un score de prédiction du risque de rejet à 3, 5 et 7 ans après la greffe. Puis il a été comparé, au cours d'un essai clinique, aux prédictions de neuf médecins d'âges et d'expériences divers, et à des résultats réels de survie de greffons. Surprise : l'algorithme a fait des prédictions plus adéquates que les médecins ! En effet, ceux-ci ont tendance à surestimer le risque de rejet... et ne choisissent pas tous les mêmes critères pour l'établir. Depuis, Cibiltech a lancé deux essais cliniques pour évaluer le niveau d'utilisation par

les patients transplantés de l'application qui embarque iBox, et les effets de son utilisation sur la survie du greffon. Cette démarche est capitale : le risque est grand de chanter les louanges d'un outil numérique innovant, avant d'en connaître les bénéfices réels dans des conditions et lieux de soin ordinaires.

Vers le traitement optimal ?

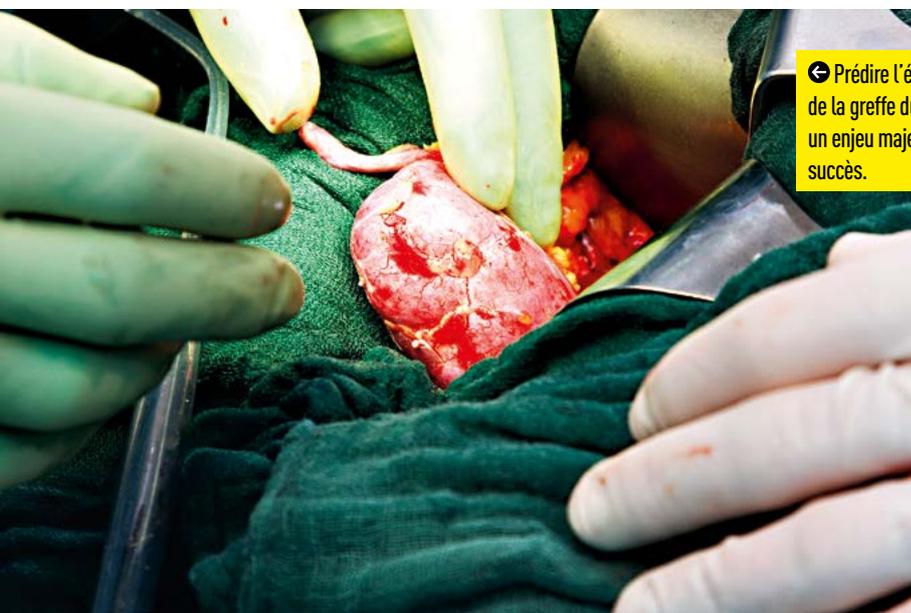
S'il est un domaine où les utilisations de l'IA à des fins de personnalisation se multiplient, c'est bien celui du cancer. « *Il existe aujourd'hui plusieurs options de traitement – radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie [un traitement qui stimule le système immunitaire pour qu'il détruise les cellules cancéreuses, ndlr.] – auxquels les malades répondent différemment* », indique Hugues Berry d'Inria. De nombreux algorithmes sont aujourd'hui développés pour prédire la réponse du malade aux traitements, afin d'aider le médecin à choisir le plus adapté. Récemment, une étude coordonnée par **Éric Deutsch**, responsable de l'unité Inserm Radiothérapie moléculaire et innovation thérapeutique à Gustave Roussy, s'est intéressée à l'immunothérapie avec anti-PD-1/PD-L1 (respectivement *programmed cell death 1* et *programmed death-ligand 1*), qui consiste en l'utilisation d'anticorps qui attaquent le bouclier des cellules cancéreuses. Prescrit pour traiter les tumeurs solides, ce traitement n'est efficace que chez 20 à 40 % des malades, selon les cancers. Pour distin-



➡ Un lymphocyte T tueur (en bleu) attaque une cellule cancéreuse (en vert). Les granules lytiques (rouges) qui contiennent des composants cytotoxiques se déplacent jusqu'au site de contact, et détruisent ainsi la cible.

guer les patients bons réponders des autres, l'équipe, en collaboration avec l'université Paris-Sud, CentraleSupélec et la start-up TheraPanacea qui en est issue, a mis au point un algorithme qui analyse les scanners de malades. Il en déduit le niveau d'infiltration des lymphocytes T dans les tumeurs, appelé score « radiomique », qui prédit l'efficacité du traitement.

Une fois leur algorithme validé, les chercheurs l'ont appliqué à une approche thérapeutique plus récente qui combine radiothérapie et immunothérapie. Elle consiste à irradier certains foyers tumoraux du malade ; cela provoque une inflammation qui « attire » les lymphocytes, et est susceptible d'améliorer l'effet de l'immunothérapie. Ici, le score radio-



➡ Prédire l'évolution de la greffe du rein est un enjeu majeur de son succès.

Alexandre Loupy : unité 970 Inserm/Université Paris Cité, Paris Centre de recherche cardiovasculaire

Éric Deutsch : unité 1030 Inserm/Université Paris-Saclay/Gustave Roussy

📄 M. Coemans *et al. Kidney Int.*, 24 juillet 2018 ; doi : 10.1016/j.kint.2018.05.018

📄 A. Loupy *et al. BMJ*, 17 septembre 2019 ; doi : 10.1136/bmj.l4923

📄 G. Divard *et al. Néphrologie & Thérapeutique*, 5 septembre 2021 ; doi : 10.1016/j.nephro.2021.07.155

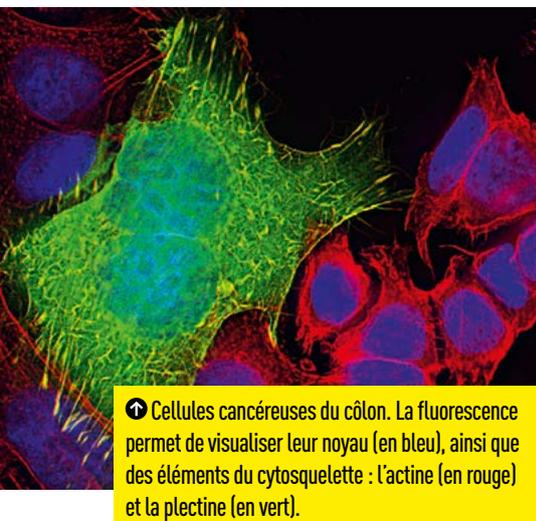
📄 R. Sun *et al. Lancet Oncol.*, 14 août 2018 ; doi : 10.1016/S1470-2045(18)30413-3

📄 R. Sun *et al. J Immunother Cancer.*, novembre 2020 ; doi : 10.1136/jitc-2020-001429

mique a permis de faire plusieurs observations passionnantes : d'abord, pour un même malade, le niveau d'infiltration des lymphocytes n'est pas identique dans tous les foyers tumoraux. Mais aussi, l'immunothérapie s'avère plus efficace dans les foyers les plus riches en lymphocytes, irradiés ou non. Enfin, un score radiomique globalement faible se trouve corrélé à une mauvaise réponse au traitement et à l'évolution défavorable de l'état du malade... À terme, les informations portées par cet indicateur pourraient permettre de localiser les foyers pauvres en lymphocytes, à irradier de façon ciblée. En effet, l'irradiation de zones où les lymphocytes pullulent déjà peut provoquer une accumulation excessive de ce type de cellules, conduisant à une réponse immunitaire exacerbée potentiellement dangereuse après administration de l'immunothérapie... un scénario à éviter absolument.

La survie ne suffit pas

Malgré les progrès immenses en matière de traitements, certains cancers ne se soignent pas, ou très mal. Les malades doivent alors être suivis sur le temps long via des soins lourds, dont les nombreux effets indésirables affectent considérablement leur qualité de vie, et peuvent les inciter à abandonner leur traitement. Ce phénomène est fréquent dans le cancer métastatique du côlon qui, comme son nom l'indique, tend à s'étendre. Il nécessite une chimiothérapie qui, à défaut de gué-



⬆ Cellules cancéreuses du côlon. La fluorescence permet de visualiser leur noyau (en bleu), ainsi que des éléments du cytosquelette : l'actine (en rouge) et la plectine (en vert).

© A. Ritter, J. Lippincott-Schwartz, G. Griffiths/NIH

« Il existe dans la décision médicale une part de subjectivité dont nous devons tenir compte dans nos modèles »

rir la maladie, permet de prolonger la vie, mais à un coût que les malades peuvent juger exorbitant en matière de souffrances et de perte d'autonomie. C'est pourquoi, « *pour ce cancer, nous cherchons à modéliser quelles sont les meilleures trajectoires de soins, c'est-à-dire celles qui permettent aux malades de suivre le plus longtemps possible leur traitement, et de vivre correctement* », indique Sarah Zohar, responsable de l'équipe Inserm/Inria HekA (*Health data- and model- driven Knowledge Acquisition*).

Il s'agit donc, pour les chercheurs, de travailler au plus proche de la réalité du suivi des patients. « *Or, au cours du suivi médical, le médecin dispose d'analyses sanguines, de données d'imagerie... Mais pour adapter la prise en charge, il privilégie certaines de ces informations et en néglige d'autres, selon ses connaissances et son expérience. Pour un même patient, deux médecins ne feront pas systématiquement les mêmes choix ! Il existe dans la décision médicale une part de subjectivité dont nous devons tenir compte dans nos modèles*, explique la chercheuse. *C'est pourquoi, nous travaillons avec les médecins qui évaluent le "poids" des variables dont ils tiennent compte, pour ajuster la prise en charge. L'objectif est que nos modèles intègrent cette part empirique du raisonnement médical, que nous, les modélisateurs, avons parfois tendance à oublier* ». Plus largement, la dimension humaine de « l'art médical » doit absolument être prise en compte dans la conception des outils d'IA. Sinon, gare à la douche froide ! Sarah Zohar enfonce le clou : « *Un mathématicien ou un informaticien, même excellents, ne pourront jamais développer des solutions d'IA en santé tout seuls. Pour exploiter des données médicales, il faut avant tout comprendre comment elles ont été collectées, construites, standardisées.* »

Et le Web dans tout ça ?

À force d'essais et erreurs, il existe un domaine dans lequel les spécialistes détiennent déjà une expérience importante dans le traitement de données massives : la surveillance épidémiologique. Naturellement, les approches de santé numérique y tiennent une place de choix ! Récemment, l'outil Insights de l'entreprise BlueDot, spécialisé dans la cartographie de la propagation des maladies infectieuses, a

Watson, quand l'IA joue perdante

Dix ans après avoir gagné un million de dollars lors d'un jeu télévisé, le programme Watson commercialisé par IBM vient de perdre la partie de la santé numérique... Mis sur le marché à la hâte et disponible dans de nombreux hôpitaux, y compris en France, il devait révolutionner le diagnostic et la prise en charge des cancers, et même faciliter les essais cliniques. Non seulement il n'a rien fait de tout cela, mais il a même commis des erreurs de prescription de traitements potentiellement dangereuses pour les malades ! Une des raisons supposées de son incompétence : un apprentissage qui ne se faisait pas sur les données réelles des patients. Ce fiasco a eu le mérite de rappeler que l'IA a besoin avant tout de rigueur « *dans la façon dont on en parle, mais aussi dans l'interprétation et la généralisation qui sont associées aux informations données par ces outils* », précise Marie-Christine Jaulent, du Limics.



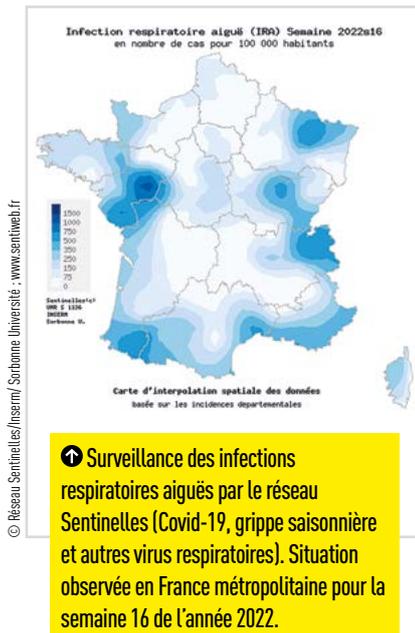
⬆ Le programme Watson, exécuté sur un ordinateur, a battu deux champions humains dans le jeu télévisé américain Jeopardy!.

© IBM

réussi à détecter précocement l'apparition de la Covid-19 en 2019, le risque d'une épidémie d'Ebola en 2014, et la propagation du virus Zika en Floride en 2016. Ces succès ne permettront pas, cependant, de le transformer en outil de surveillance universel. Chaque terrain nécessite de développer un dispositif qui repose sur des connaissances spécifiques : des données de santé « classiques » recueillies par

Sarah Zohar : unité 1138 Inserm/Université de Paris/Sorbonne Université, Centre de recherche des Cordeliers

S. Boulet et al. *Stat Methods Med Res.*, 9 avril 2019 ; doi : 10.1177/0962280219841082



les médecins et les pharmaciens, mais aussi des renseignements issus de notre activité sur le Web – véritable récipiendaire de nos préoccupations médicales et témoin indirect de notre état de santé. Une aubaine pour les épidémiologistes.

Le programme développé par l'équipe de **Marc Cuggia** du Laboratoire de traitement du signal et de l'image de Rennes, en collaboration avec l'université Harvard aux États-Unis, s'est ainsi montré capable de pointer en temps réel les épidémies de grippe, et d'établir des prévisions à une et deux semaines à partir de données d'hospitalisation, croisées avec des mots clés – par exemple « grippe », « grippé », « fièvre », « toux », « courbatures », « tami-flu », « la crève »... – recueillis sur Twitter, mais aussi à partir des tendances de recherche Google et de données météorologiques. Mise à l'épreuve de manière rétrospective sur la période de janvier 2015 à mars 2017, cette méthode s'est révélée plus performante que le réseau Sentinelles, qui surveille historiquement les épidémies de grippe saisonnière en France, et, depuis mars 2020, tous les virus respiratoires. Et pour cause : Sentinelles s'appuie sur les déclarations hebdomadaires d'un panel de médecins généralistes, soumises à une certaine inertie. Identifier une épidémie peut donc prendre plusieurs semaines, là où le programme rennais vise des délais très courts. Reste à convaincre les autorités françaises de la fiabilité de cette démarche, qui repose sur les attitudes comportementales de groupes humains.

De fait, la propagation d'une épidémie dépend en grande partie de nos gestes, de nos contacts avec autrui, et de nos déplacements. Or, de nombreux utilisateurs des réseaux sociaux sont disposés à s'épancher sur leurs activités et leurs états d'âme, trahissant par là même des comportements utiles aux épidémiologistes. Une opportunité que l'équipe de **Benjamin Roche**, de l'Institut de recherche et développement de Montpellier, n'a pas hésité à saisir. En analysant les fluctuations de sentiments exprimés sur Twitter – associés à la protection contre le moustique et à la conscience de l'épidémie – les chercheurs ont montré que les comportements des Martiniquais avaient eu un fort impact sur la dynamique de l'épidémie de chikungunya, une maladie virale transmise par les moustiques, qui a frappé leur île en 2014. En effet, juste après la première flambée épidémique, la population a paniqué et s'est activement protégée, notamment en faisant massivement appel aux services de démoustication. Les infections ont régressé. Puis un fort sentiment de fatalisme et de résignation a conduit

la population à baisser la garde... et la Martinique a connu une seconde flambée épidémique. Pour les chercheurs, l'origine de ce changement de comportement n'est pas claire, mais une hypothèse est sérieusement considérée : parce que le message de la première campagne de sensibilisation à la maladie était « *dengue et chikungunya, même combat* », il est possible que la population ait associé la fin de l'épidémie de dengue à sortie de la crise du « chik ». À l'avenir, surveiller les réseaux sociaux en temps réel pourrait donc contribuer à adapter les mesures de gestion des épidémies – pour rectifier une communication en santé publique ambiguë par exemple.

Marc Cuggia : unité 1099 Inserm/Université de Rennes ; CIC 1414 Inserm/Université de Rennes 1/CHU de Rennes

Benjamin Roche : unité CNRS/IRD/Université de Montpellier/INRAE, Maladies infectieuses et vecteurs : écologie, génétique, évolution et contrôle

↗ C. Poirier *et al. PLoS One*, 19 mai 2021 ; doi : 10.1371/journal.pone.0250890

↗ B. Roche *et al. Sci Rep.*, 20 juillet 2017 ; doi : 10.1038/s41598-017-05957-y

Les données de santé sur Internet : un accès réglementé

Comme le rappelle la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil), « le caractère "public" ou éventuellement "librement accessible" des données disponibles sur les réseaux sociaux ne leur fait pas perdre le statut de données personnelles. [Leur collecte] massive, comme tout traitement de données, doit respecter la loi Informatique et libertés et le Règlement général sur la protection des données personnelles (RGPD) ». Il faut donc que la personne ait donné son consentement après avoir reçu une information claire et explicite. Aujourd'hui, seules les données de Twitter sont en « libre accès » car dès la création de leur compte, les utilisateurs auto-

risent qu'elles soient exploitées pour un usage secondaire, c'est-à-dire autre que celui prévu par le réseau social. Pour toutes les autres plateformes, cette utilisation doit être explicitement demandée. Néanmoins, la Cnil précise qu'il peut être dérogé à cette obligation d'information, dans « le cas où la fourniture de telles informations se révèle impossible ou exigerait des efforts disproportionnés, notamment et, à certaines conditions, pour le traitement à des fins de recherche scientifique. Dans ce cas, le responsable du traitement prend des mesures appropriées pour protéger les droits et libertés ainsi que les intérêts légitimes de la personne concernée, y compris en rendant les informations publiquement disponibles (par exemple, information générale publiée sur un site Web). Enfin, les données à caractère personnel doivent rester confidentielles. »



© Inria/Photo B. Fourrier

➔ Membres de l'équipe Statistiques pour la médecine translationnelle (SISTM) à Bordeaux, qui travaillent sur des modélisations régionales de l'épidémie de Covid-19 après un essai vaccinal

En matière de surveillance, un type de veille s'est révélé historiquement très important : « la pharmacovigilance, chargée de détecter d'éventuels nouveaux effets secondaires indésirables des traitements une fois qu'ils sont mis sur le marché, explique Marie-Christine Jaulent du Limics. Il ne s'agit donc pas de prédiction à proprement parler... Néanmoins, l'identification précoce de ces effets néfastes permet de prévenir leur "propagation" à grande échelle, et donc d'éviter de nombreux événements de santé funestes, voire mortels, dans le cas où le médicament est retiré du marché. »

Les médicaments à la moulinette

En pratique, « les effets indésirables sont rapportés par les médecins dans une base de données nationale. Après avoir vérifié que les symptômes incriminés ne sont pas liés à une combinaison de traitements, les pharmacovigilants lui attribuent un code, décrit Marie-Christine Jaulent. Ils s'assurent alors qu'ils ne sont pas en présence d'un effet secondaire jusque-là inconnu. C'est ce que nous appelons un signal. » Or, toutes les bases de données nationales sont reversées dans celle de l'OMS ; pour identifier des signaux dans cette masse colossale de données, l'IA constitue un outil précieux. « Jusque-là, son

utilisation n'avait pas été couronnée de succès car elle s'est heurtée à la déclaration insuffisante des effets indésirables par le personnel de santé », indique Marie-Christine Jaulent. Les agences de santé proposent désormais d'opter pour des plateformes d'autodéclaration des effets indésirables des traitements, facilement accessibles aux particuliers. Mais là-encore, leur exploitation se révèle compliquée. « D'une part, certains patients ont tendance à déclarer plusieurs fois le même effet secondaire. D'autre part, il faut ensuite que les pharmacovigilants s'emploient à coder chaque nouvelle déclaration ; il s'agit d'une tâche fastidieuse et chronophage qui entraîne des "goulots d'étranglement" au sein des plateformes, relate la chercheuse. C'est pourquoi nous nous tournons désormais vers la surveillance directe des réseaux sociaux, sur lesquels les personnes parlent volontiers de leur santé. Il s'agit d'une source d'information complémentaire à la démarche classique de pharmacovigilance. L'objectif : détecter les signaux beaucoup plus tôt. »

Et pour cause ! **Malak Abou Taam**, anciennement au centre de pharmacovigilance de Toulouse et actuellement à la direction de la surveillance de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à Saint-Denis, a montré que les effets indésirables du Mediator® étaient détectables sur les réseaux sociaux plusieurs mois avant le premier signalement d'un médecin. Pour éviter de manquer une telle alerte à l'avenir, il a demandé à l'équipe de Marie-Christine Jaulent de développer une méthode de surveillance du Web, qui permet de compléter la démarche des pharmacovi-

gilants : trier le signal du bruit... Les experts qui le souhaitent peuvent donc accéder à des informations issues de posts d'utilisateurs sur une vingtaine de forums en ligne, via la plateforme dédiée.

Les jumeaux numériques : mythe ou réalité ?

Ces applications bien concrètes du numérique en santé soulèvent de nombreux espoirs. Mais pour certains, le Graal de la médecine préventive et personnalisée serait le jumeau numérique, sorte de représentation fidèle d'un organisme sous forme de données. Cette simulation du corps humain permettrait en théorie de tester des hypothèses de recherche et de traitements, avant d'effectuer des essais cliniques chez l'humain. Néanmoins, « nous sommes encore très loin de pouvoir construire une copie in silico [c'est-à-dire sous forme de données sur un ordinateur, ndlr.] d'un individu entier ! » assure Sarah Zohar. « Et surtout, nous n'en avons pas besoin, complète Hugues Berry. Le jumeau numérique est un concept qui vient de l'industrie, et pas des sciences du vivant. Or, dans l'industrie, on modélise rarement la totalité d'un produit, mais le plus souvent l'une de ses parties, par exemple l'aile d'un avion, ou une turbine. En médecine, nous sommes déjà capables de simuler des mécanismes biologiques et de produire des modèles d'organes et de tissus – comme les organoïdes. » Pourquoi, dans ces conditions, serait-il nécessaire de simuler l'intégralité d'un organisme dont la complexité outre-passe encore nos connaissances et nos outils de calcul ?

En effet, des entreprises plus modestes qui se contentent de cibler un organe ou une fonction biologique montrent déjà un certain succès, comme en témoignent les travaux de l'équipe de Rodolphe Thiébaud, qui modélise le système immunitaire, et notamment sa réponse lors de la vaccination. Ces modèles lui ont permis de simuler les effets du vaccin contre la fièvre hémorragique Ebola, ou encore de l'efficacité de l'interleukine-7 – un facteur de croissance qui régule le système immunitaire – contre le VIH. « Pour ces deux projets, nous avons généré des modèles de la réponse immunitaire à partir des données issues d'une première phase d'essais cliniques. Ils ont permis de simuler différents scénarios où l'on fait varier les doses, la fréquence d'administration des médicaments... Autrement dit, nous avons réalisé des essais in silico, économisant par la même des années d'évalua-

Malak Abou Taam : unité 1027 Inserm/Université de Toulouse - Paul-Sabatier ; auj. direction de la surveillance de l'ANSM, Saint-Denis

✎ M. Abou Taam et al. *J Clin Pharm Ther.*, 21 octobre 2013 ; doi : 10.1111/jcpt.12103

✎ N. Allam et al. *Stud Health Technol Inform.*, 27 mai 2021 ; doi : 10.3233/SHTI210368

tion clinique [car un ordinateur fournit ces réponses bien plus vite que les essais intermédiaires réalisés chez l'humain, ndlr.], explique Rodolphe Thiébaud. *Pour l'immunothérapie, nous avons montré que l'administration du traitement une fois par an pourrait être suffisante ; puis, nous avons déterminé le nombre optimal de patients nécessaires à la conduite d'un essai clinique statistiquement robuste pour tester ce protocole. Enfin, dans le projet Ebovac2 que j'ai coordonné, et qui a permis de mener des essais cliniques pour évaluer un vaccin contre Ebola développé par le laboratoire Janssen, les résultats de notre modèle ont permis de prédire la durée de la réponse immunitaire.* » Aujourd'hui, l'équipe se penche sur les futurs vaccins contre la Covid-19.

Exploiter les données en toute sécurité

Même si les outils de santé numérique sont encore largement immatures, rien n'est inéluctable ! Demain, on devrait pouvoir aller plus loin, et « développer des modèles qui réduisent l'incertitude en croisant les données des hôpitaux, de la médecine de ville, les -omiques [c'est-à-dire les données d'analyse du génome entier ou de toutes les protéines de notre organisme], sans oublier les informations qui procèdent de la subjectivité du jugement médical », assure Sarah Zohar. Mais pour aboutir à une approche unifiée et massive de l'exploitation de données, les algorithmes devront apprendre sur des ensembles de données gigantesques, dont des données de santé... ce qui pose notamment la

question de leur sécurité et de leur confidentialité**. Un questionnement renforcé par la décision de confier à Microsoft, une société privée de droit américain, l'hébergement du Système national des données de santé ou Health Data Hub – qui regroupe les données de l'Assurance maladie (base Sniiram), celles des hôpitaux (base PMSI), celles relatives au handicap (en provenance des maisons départementales des personnes handicapées, recueillies par la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie), les causes médicales de décès (base du CépiDC de l'Inserm), et un échantillon de données en provenance des organismes d'assurance maladie complémentaire. Comme l'a souligné le comité d'éthique de l'Inserm, cette décision illustre un problème récurrent dans le choix de solutions d'hébergement techniquement robustes, en l'absence d'alternatives françaises. « D'une part, le choix d'un opérateur privé laisse craindre l'influence d'enjeux financiers sur les choix d'organisation et de valorisation de l'infrastructure, potentiellement contraires à l'intégrité scientifique et à l'intérêt collectif, indique le comité. D'autre part, la loi américaine s'appliquant, il existe des craintes sur la protection des droits des personnes du fait du Cloud Act [qui, sur demande de la justice américaine, contraint les fournisseurs de Cloud américains à fournir toutes les données d'un individu, sans qu'aucune autorisation ne soit demandée à la justice du pays dans lequel se situent l'individu ou les données, ndlr.] et de la réglementation FISA (Foreign Intelligence Surveillance Act) [qui force les

hébergeurs Cloud à fournir aux services de renseignement américains les données qu'ils contrôlent, stockent ou gèrent, ainsi que les clés de chiffrement permettant leur déchiffrement, concernant les personnes à surveiller (non américaines et non résidentes aux États-Unis), ndlr.]. Enfin, dernier écueil identifié : le choix d'une architecture centralisée vulnérable au "piratage". »

D'où, la nécessité « d'une reconquête d'un certain niveau de souveraineté et donc l'étude des possibilités d'hébergement nationales (ou européennes) publiques et non privées », indique le comité d'éthique de l'Inserm. De même, il suggère que le maintien de bases de données séparées, sur lesquelles les algorithmes peuvent apprendre, serait préférable à leur centralisation. Cela éviterait les risques de fuites inhérents au transfert des données, puisque ces dernières ne « circulent pas ». Et même si en matière de cybersécurité, le risque zéro n'existe pas, « la taille du "pot de miel" serait réduite d'autant », indique le comité. Autrement dit, le gain pour les pirates, et les pertes pour l'hébergeur, seraient moindres. Une autre option pour faciliter leur utilisation et leur partage en toute sécurité, consisterait à « créer une image simulée de la base de données, qui ne seraient donc plus ré-identifiables », précise Sarah Zohar.

Aujourd'hui, ces choix ne sont pas tranchés, mais de nombreuses équipes travaillent à proposer des solutions pour que la santé numérique continue à se développer. En attendant, « lorsque des médecins sollicitent mon équipe car ils ont besoin d'outils numériques pour améliorer leurs pratiques ou leurs connaissances, je les encourage à ne pas sous-estimer leurs données, avec des présupposés sur leur qualité, leur utilité et leur exploitabilité, explique la chercheuse. C'est à nous, modélisateurs, de créer des modèles à partir des données de formes, d'origines, de qualités différentes, grâce à des approches numériques diverses. Il faut être imaginatifs en dépit des contraintes : aujourd'hui la technologie nous le permet enfin ! » ■

**Voir Magazine de l'Inserm n° 40, Opinions « Intelligence artificielle. Faut-il en avoir peur ? »

↳ L. Villain et al. *Stat Med.*, 30 janvier 2019 ; doi : 10.1002/sim.7957

↳ C. Pasin et al. *J Virol.*, 28 août 2019 ; doi : 10.1128/JVI.00579-19

Pour en savoir plus

Retrouver les chercheurs ayant collaboré à ce dossier en réécoutant l'émission *La méthode scientifique* du 9 mai dernier « Santé : les prédictions de madame IA » sur France Culture

radiofrance.fr/franceculture/podcasts/la-methode-scientifique/medecine-predictive-4433054

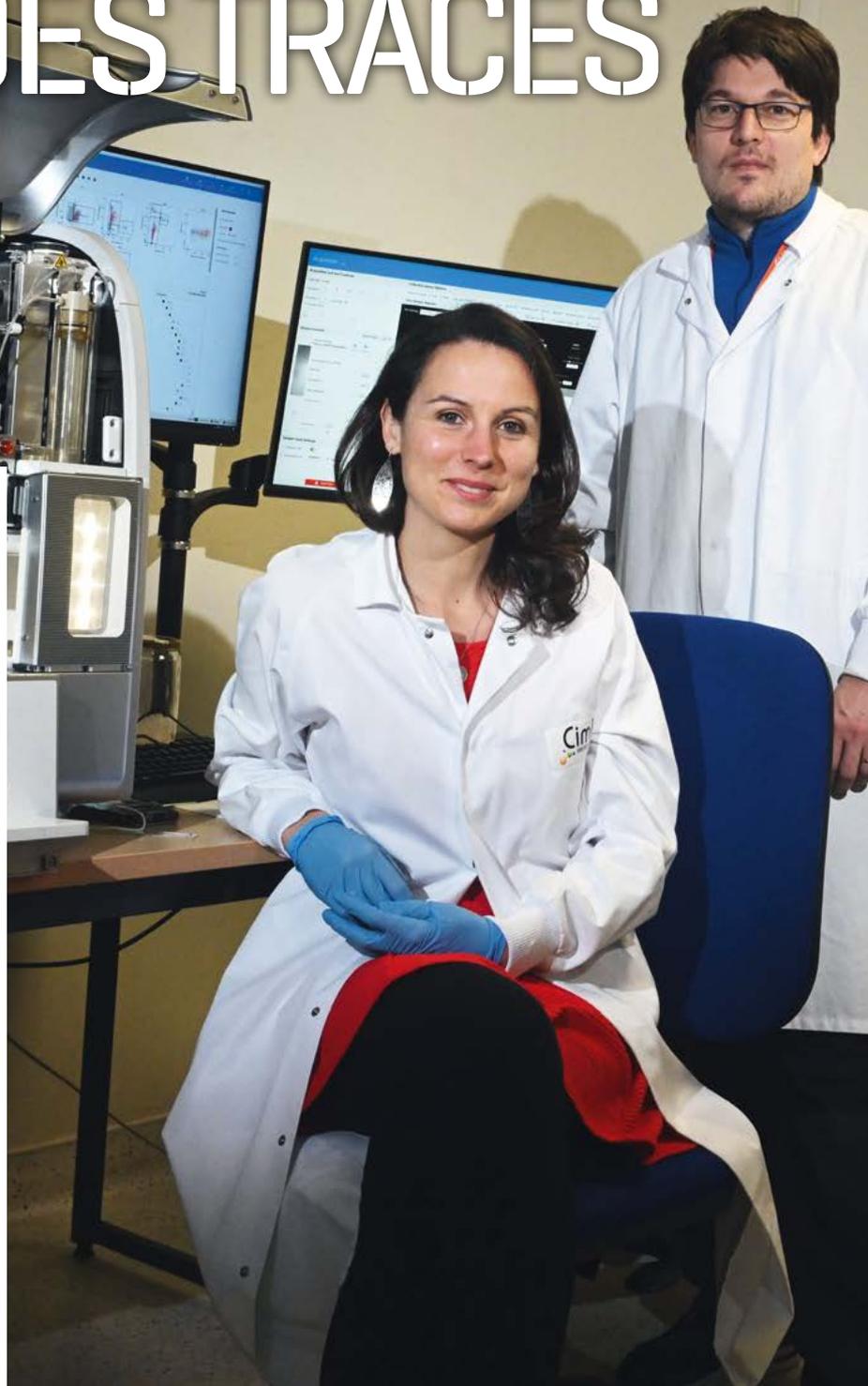


🔍 Recherches menées au sein de l'équipe SISTM en statistiques appliquées à la santé : *heat map* (représentation graphique de données statistiques) et arbre de classification hiérarchique de gènes (en abscisses) et de marqueurs (en ordonnées) pour l'étude de l'efficacité d'un vaccin

NEURO-IMMUNOLOGIE

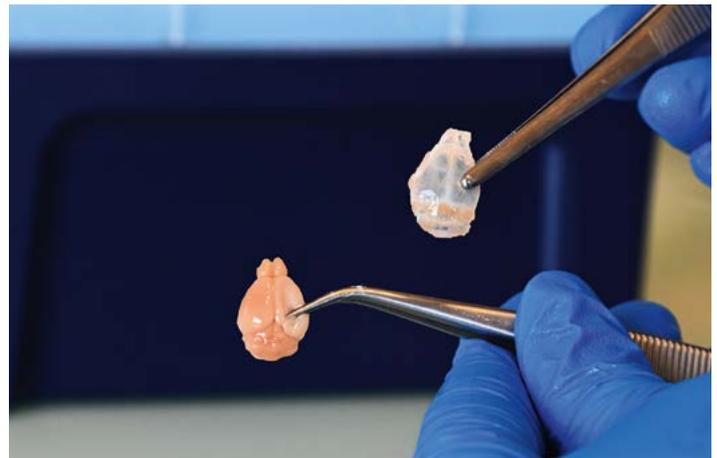
QUAND LE SPECTRE
LAISSE DES TRACES

Il y a 5 ans à peine, une découverte bouleverse notre compréhension de la protection du cerveau. Les méninges, ces membranes qui entourent et protègent le cortex cérébral, ne sont pas qu'un support mécanique purement structurel... elles abritent une myriade de cellules sentinelles du système immunitaire ! Cerveau et système immunitaire, historiquement considérés comme distincts, sont en réalité intimement liés. Les méninges se révèlent une interface essentielle du système nerveux central, des supports au développement du cerveau, et s'avèrent nécessaires à son équilibre et déterminantes dans une variété de maladies. Une meilleure compréhension de l'immunité méningée pourrait ainsi mettre en lumière des cibles thérapeutiques dans des pathologies neurologiques, comme la maladie de Parkinson. Mais les chercheurs n'en sont qu'au début de l'exploration de ce tout jeune champ d'investigation qu'est la neuro-immunologie. Reste encore à percer les mystères des différentes populations de cellules immunitaires qui se trouvent dans les méninges, et à comprendre leurs rôles. Grâce à un financement européen ERC *Starting Grant*, le **Centre d'immunologie de Marseille-Luminy** a récemment accueilli le premier trieur de cellules spectral Cytek d'Europe. Cette machine ultra-précise est capable d'analyser une cinquantaine de marqueurs cellulaires simultanément, ce qui permettra à Réjane Rua (à gauche) et à son équipe (notamment Marc Barad, au centre, et Sylvain Bigo, à droite) d'illuminer comme jamais auparavant ces fascinantes gardiennes méningées.



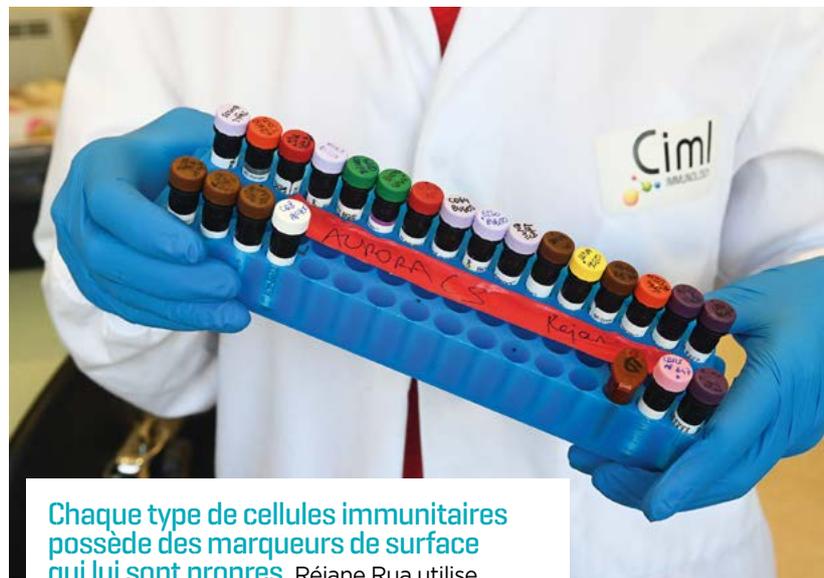


**Centre d'immunologie de
Marseille-Luminy** : unité 1104 Inserm/
CNRS/Aix-Marseille Université
ciml.univ-mrs.fr



On retrouve dans les méninges, à l'interstice entre le cerveau (ici, de souris, à gauche) et la boîte crânienne (à droite), plus de variétés de cellules immunitaires que dans le cerveau entier ! Elles

constituent une barrière immunologique importante, dans laquelle les macrophages, un sous-type de globules blancs, surveillent en permanence les vaisseaux pour savoir ce qui y rentre, et ce qui en sort... C'est ce genre de cellules qui intéresse Réjane Rua : « *On veut comprendre pourquoi elles sont là, quel est leur rôle dans la croissance ou la protection du cerveau contre les pathogènes. Pour cela, il faut explorer leur diversité.* »



Chaque type de cellules immunitaires possède des marqueurs de surface qui lui sont propres. Réjane Rua utilise

un panel de différents colorants fluorescents (fluorophores) pour reconnaître ces marqueurs et distinguer les cellules entre elles. Composé d'un anticorps dirigé vers une molécule d'intérêt rattaché à une particule fluorescente, chaque fluorophore émet une lumière distincte après excitation par une longueur d'onde spécifique.

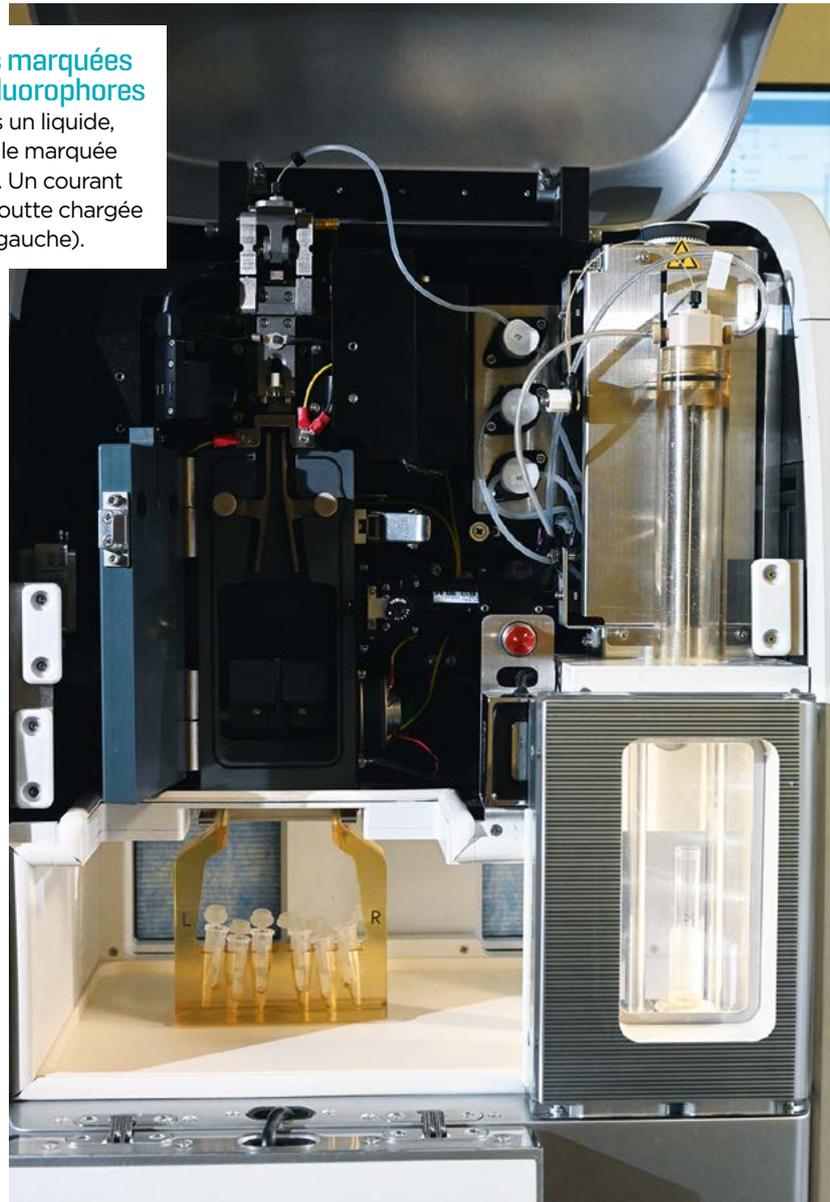


Cette fluorescence est visible sous le microscope confocal qui peut distinguer jusqu'à 10 spectres lumineux.

L'emplacement des cellules dans les méninges donne des indications sur leurs fonctions. On observe notamment une abondance de macrophages (inactivés en cyan et en vert, activés en rose) autour des vaisseaux qui irriguent le cerveau. Avoir des sentinelles à ces endroits est stratégique pour surveiller, repérer et bloquer des pathogènes avant qu'ils n'envahissent le cerveau.

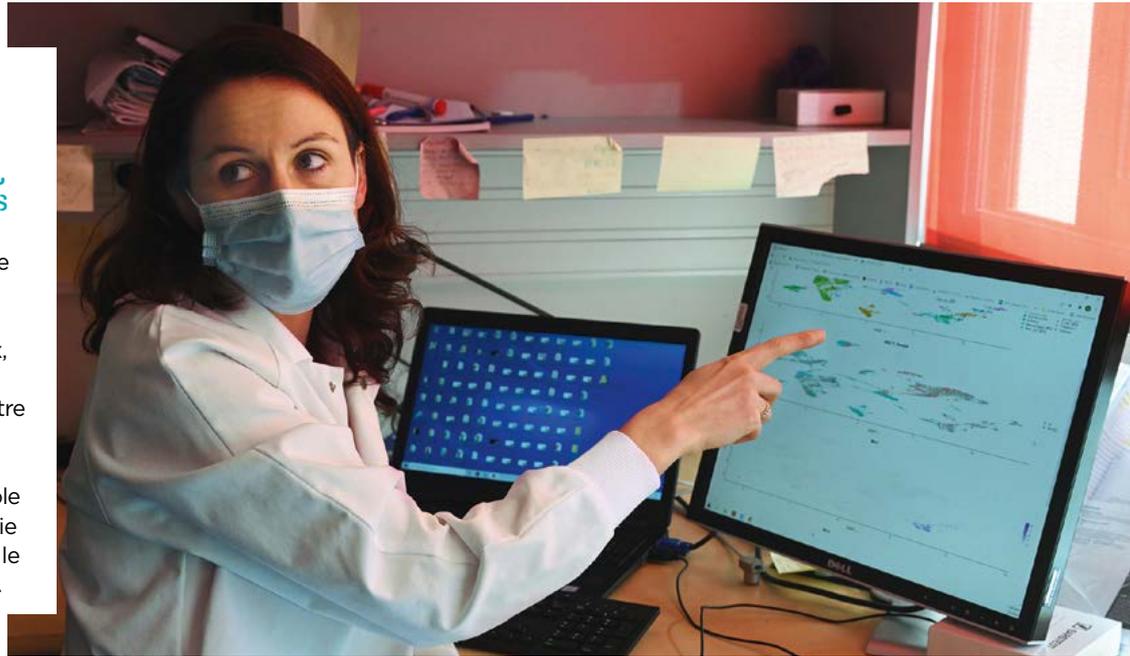
Une seringue récupère l'ensemble des cellules marquées de l'échantillon de méninge avec un panel de fluorophores [à droite].

Les cellules sont mises en suspension dans un liquide, puis triées goutte à goutte. Chacune contient une cellule marquée qui sera identifiée grâce à son spectre de fluorescence. Un courant électrique permet ensuite de diriger et de projeter la goutte chargée par la machine dans les différents récipients (en bas à gauche).



La cytométrie spectrale est une technique d'analyse par fluorescence complémentaire à la microscopie. Elle permet de mesurer, distinguer, compter, analyser et caractériser chaque cellule à grande vitesse, selon des critères plus nombreux. L'équipe de Réjane Rua a été équipée du premier trieur de cellules spectral Aurora CS d'Europe, qui combine les capacités d'analyse de la cytométrie conventionnelle avec une précision sans égale : il distingue jusqu'à 50 spectres différents. « Cette machine permet une caractérisation incroyablement plus juste et approfondie des populations cellulaires », explique la chercheuse.

Sur les cellules triées, Réjane Rua regarde l'ensemble des ARN produits par une cellule, pour identifier les gènes activés dans les sous-populations. Il est possible d'en déduire des propriétés, et donc des fonctions. Si on y trouve des ARN antiviraux, on peut supposer que le macrophage se défend contre les virus, par exemple. La présence d'ARN de facteurs de croissance suggère un rôle dans la croissance et la survie des neurones, et donc dans le développement du cerveau.



Chaque fluorophore est rattaché à un marqueur différent, dont la combinaison caractérise un sous-type cellulaire. Réjane Rua

peut donc différencier les macrophages, ces grosses cellules capables de digérer les corps étrangers qui pénètrent dans notre organisme, des autres cellules immunitaires, mais aussi les sous-types de macrophages et leurs spécificités. « *C'est la première fois que nous disposons de la résolution qui permet de trier toutes ces populations cellulaires. On peut vraiment savoir qui fait quoi dans les méninges !* », s'enthousiasme la scientifique.



Ces découvertes nourrissent différents projets de l'équipe, qui

cherche à comprendre comment les méninges détectent et bloquent les virus qui veulent entrer dans le cerveau (neuro-infection), comment ces méninges promeuvent la croissance du cerveau (neuro-cognition) et comment elles appuient la croissance du crâne (neuro-biomécanique). « *On est encore au tout début du voyage*, précise Réjane Rua. *Il faut comprendre comment tout cela fonctionne ! Ensuite, on pourra imaginer des thérapies interventionnistes.* »

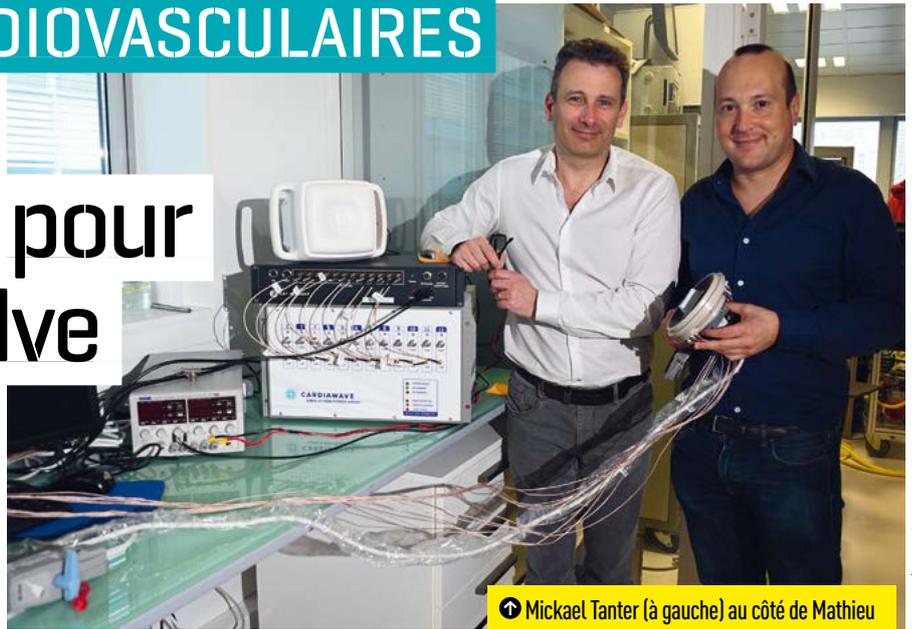
MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Des salves d'ultrasons pour libérer la valve

Les traitements de la sténose aortique calcifiée sont aujourd'hui chirurgicaux. Mais cet arsenal pourrait être complété l'an prochain par une technique mise au point par Cardiawave, une spin-off de l'Inserm. Non invasive, elle utilise... des ultrasons.

La sténose aortique calcifiée est une maladie cardiovasculaire qui se manifeste par la calcification progressive de la valve aortique. Ce phénomène diminue son ouverture (d'où son autre nom de « rétrécissement aortique calcifié », ou RAC) et réduit donc le flux sanguin qui circule du ventricule gauche du cœur vers l'aorte... ce qui provoque une insuffisance cardiaque plus ou moins sévère. La principale cause de cette atteinte est le vieillissement : les dépôts de calcium s'accumulent dans la valve avec le temps. La maladie touche 1,7 % des plus de 65 ans et pas moins de 12,4 % des plus de 75 ans. Actuellement, les traitements consistent à remplacer la valve aortique par une bioprothèse lors d'une opération lourde dite « à cœur ouvert », ou à glisser cette prothèse à l'intérieur de la valve (TAVI) à l'aide d'un cathéter. Dans les deux cas, l'intervention chirurgicale est inévitable.

Cardiawave, spin-off de l'Inserm créée en 2014, propose d'élargir le choix des interventions possibles, grâce à une nouvelle thérapie à ultrasons par onde de choc. Cette solution possède de multiples avantages : non invasive, elle ne nécessite aucune anesthésie et permet de restaurer la fonction de la valve aortique.



⬇ Mickaël Tanter (à gauche) au côté de Mathieu Pernot (à droite), qui tient la sonde échographique située au cœur du transducteur d'ultrasons

© Inserm/François Guénet

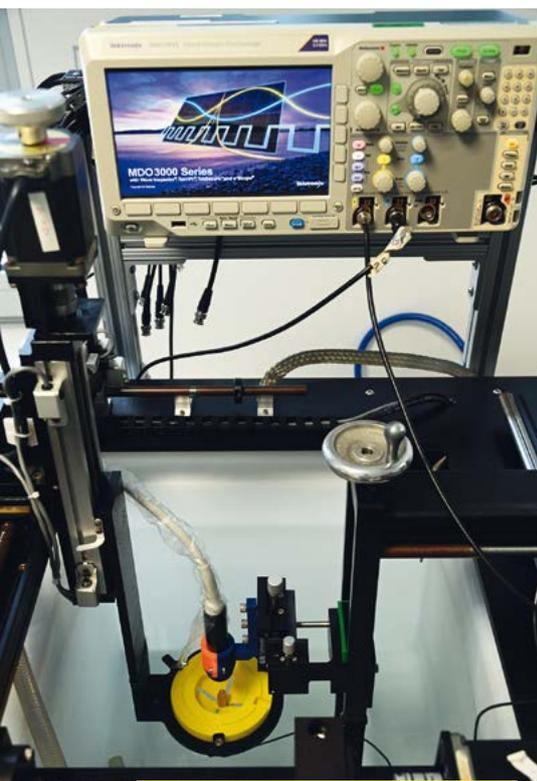
À l'origine de cette technologie et de la création de l'entreprise, on trouve le cardiologue Emmanuel Messas, l'entrepreneur Benjamin Bertrand et trois physiciens, Mathias Fink, **Mickaël Tanter** et **Mathieu Pernot**. Ces deux derniers sont chercheurs Inserm à l'École supérieure de physique et de chimie industrielles (ESPCI) de la ville de Paris, où nous les avons rencontrés.

Les ultrasons au cœur

Les chemins des scientifiques se sont croisés sur les bancs, ou plutôt les paillasses de l'école d'ingénieurs. « J'ai débuté mon cursus d'ingénieur à l'ESPCI en 1997, raconte Mathieu Pernot. Dans cet établissement, le laboratoire Ondes & acoustique dirigé par Mathias Fink travaillait à des applications médicales des ondes. En 2001, j'y ai réalisé ma thèse sur le couplage de l'imagerie et de la thérapie ultrasonores, sous l'égide de Mathias Fink et de Mickaël Tanter. » En 2004, il part à l'université Columbia de New York pour un post-doctorat sur l'imagerie échographique du cœur. Il revient en France en 2006 avec un projet d'imagerie ultrarapide du cœur, destiné à évaluer la rigidité des tissus cardiaques ; d'abord au sein d'une spin-off du laboratoire à Aix-en-Provence puis, un an plus tard, au sein d'une équipe Inserm créée et dirigée par Mickaël Tanter.

Lors de ce projet, les trois physiciens travaillent avec Emmanuel Messas, cardiologue à l'Hôpital européen Georges-

Pompidou à Paris. Au-delà de l'évaluation de la rigidité cardiaque par ultrasons, les scientifiques se demandent s'ils ne pourraient pas utiliser ces ondes pour « explorer » les zones calcifiées, assouplir la valve et restaurer en partie le flux sanguin. Au début des années 2010, ils réalisent des tests sur des bioprothèses calcifiées explantées (les bioprothèses ont une durée de vie d'environ 10 ans) et constatent un assouplissement de l'ordre de 50 %. « En 2012, Mathias Fink, Mickaël Tanter, le doctorant Bastien Arnal et moi-même déposons un brevet sur une technique qui permet de générer les ultrasons de façon à focaliser précisément les ondes de choc », indique Mathieu Pernot. La technologie s'appuie notamment sur le retournement temporel des ondes acoustiques, un procédé physique qui permet à une onde de retourner vers sa source de façon à la focaliser en un point précis, et appliqué au début des années 1990 par Mathias Fink. En 2014, après les tests in vitro, les premiers essais in vivo sur un modèle animal (brebis puis cochon), créé pour l'occasion, sont réalisés et s'avèrent des plus concluants. Dans la foulée de la publication de ces résultats, Emmanuel Messas, Mathias Fink, Mickaël Tanter, Mathieu Pernot avec l'aide de Benjamin Bertrand, entrepreneur en biotechnologie, créent Cardiawave en octobre 2014.



➡ Grâce aux ondes de choc qu'elle envoie de façon très précise, la sonde échographique détruit les zones calcifiées dans la valve.

© Inserm/François Guénet

En 2015, les récompenses tombent. L'entreprise est lauréate du concours i-Lab², du concours mondial de l'innovation et obtient le prix d'innovation

thérapeutique de la fondation Béatrice-Denys. Au pécule initial de 500 000 euros, s'ajoutent les 2,4 millions d'euros de la première levée de fonds, en 2016. Cet argent permet à Cardiawave de créer un premier prototype d'appareil à ultrasons, validé sur l'animal en 2018.

Un traitement bientôt disponible

Cette année-là, la spin-off lève 4,5 millions d'euros pour lancer ses premiers essais chez l'humain. Elle obtient l'accord des autorités de santé pour réaliser entre 2019 et 2020 un premier essai clinique sur 10 patients, qui se trouvent à un stade très sévère de sténose aortique calcifiée, en France et aux Pays-Bas. « *Les résultats sont excellents car les patients ont tous très bien toléré le traitement ; leurs conditions de vie se sont vues améliorées* [le flux sanguin étant moins contraint, l'oxygénation du corps se fait mieux, ndlr.] *et leur espérance de vie rallongée, s'enthousiasme Mathieu Pernot, L'étude a permis de valider la faisabilité et la sécurité de la technologie. D'ailleurs, elle a été étendue à 30 patients et à un centre supplémentaire en Serbie spécialisé en IRM cérébraux, afin de contrôler l'apparition d'éventuels caillots sanguins* », ajoute-t-il. Une extension rendue possible grâce à une levée de fonds, en 2020, de 5 millions

➡ La sonde échographique permet la thérapie par ondes de choc développée par Cardiawave pour remodeler la valve aortique.



© Inserm/François Guénet

d'euros. Cette somme a également permis d'améliorer l'appareil à ultrasons qui sera utilisé pour les essais visant à l'obtention du marquage CE, lesquels débiteront en avril 2022 dans une dizaine de centres en Allemagne et aux Pays-Bas. « *L'objectif est de décrocher le précieux sésame fin 2023 pour une commercialisation en 2024 en Europe, puis aux États-Unis et en Asie* », annonce le physicien. Une belle réussite pour une technologie novatrice, avec laquelle Cardiawave travaille déjà à d'autres applications... Mais c'est une autre histoire.

Pascal Nguyen

🔗 **Concours i-Lab.** Concours national ouvert aux projets français de création d'entreprise les plus innovants

Mickaël Tanter, Mathieu Pernot : unité 1273 Inserm/ESPCI de Paris/CNRS, Physique pour la médecine

RETOUR SUR...

Sensorion avance en phase 2

Créée en 2009, la spin-off Sensorion s'attelle à apporter des solutions thérapeutiques innovantes aux personnes qui souffrent de troubles de l'oreille interne. Depuis 2012 où nous avons rencontré son fondateur*, l'entreprise a développé toute une batterie de traitements pour restaurer, traiter et prévenir les pertes auditives dues à différentes pathologies (ototoxicité induite par le cisplatine, syndrome d'Usher de type 1, perte d'audition congénitale...). Les 31 millions d'euros levés en septembre 2020 ont notamment permis à SENS-401, traitement de la perte auditive neurosensorielle soudaine (SSHNL), de progresser dans une étude clinique de phase 2 sur un plus grand nombre de malades.

* voir S&S n° 8, *Entreprendre « Créateur d'entreprise, consultant, et toujours chercheur »*, p. 38-39

Patients experts Des risques de dévoiement ?

Les patients sont partout ! Dans les hôpitaux, les laboratoires de recherche ou la société civile, ils sont de plus en plus nombreux à revendiquer une expertise que n'ont pas les médecins, chercheurs et décideurs publics ou privés. Cette connaissance empirique de la maladie est de mieux en mieux reconnue, si l'on en juge par leur inclusion à différents niveaux de la recherche. Le temps du paternalisme médical, où le savoir était l'apanage des médecins et un instrument de pouvoir incontestable, semble révolu... Les patients ne sont pas seulement soignés, mais accompagnent d'autres malades et participent à l'orientation des décisions médicales, scientifiques et sociales. Hélas, en parallèle, on voit fleurir sur le web des plateformes qui monnayent à bas prix les conseils de patients autoproclamés « experts », formés ou non au domaine dont ils se réclament, diplômés ou non, membres ou non d'associations. Le terme de « patient expert » serait-il un argument de vente ? Faut-il privilégier d'autres appellations ? Suffit-il d'avoir été ou d'être malade pour porter une parole légitime, notamment dans la recherche en santé ?

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

En savoir plus :
inserm.fr/nous-connaître/college-relecteurs-inserm



OUI

L'inclusion de patients experts dans la recherche et le soin résulte en France d'une longue histoire d'actions associatives, militantes et politiques, jalonnée par la lutte contre le sida et le diabète, et par la loi Kouchner de 2002 sur le droit des malades. Cette loi, qui consacre la représentation des patients dans les institutions de santé, commence à s'appliquer malgré la résistance de certains médecins. Elle pose les bases d'une véritable démocratie sanitaire ! Mais des dérives ont lieu, faute d'un encadrement suffisant des pratiques : un nombre croissant de personnes indépendantes déclarent sur Internet une expertise qu'aucune formation n'atteste, par exemple en addictologie. Sans appartenir à une association ni dialoguer avec le monde de la santé, elles s'autorisent à conseiller à la volée patients, médecins, chercheurs, employeurs... Pour cette raison, les associations veulent que la notion de « patient expert » soit mieux définie. **Un patient expert, ou patient partenaire, est un individu qui est concerné comme patient ou parent par une maladie chronique et développe au fil du temps une connaissance fine de la maladie.** Il se forme dans des groupes de malades et des réunions d'information scientifique, et incarne le vécu de la maladie dans des domaines d'application variés : inclusion du handicap dans la ville, défense de l'accès aux médicaments... En recherche, il pointe les effets indésirables d'un traitement dont les médecins ignorent à quel point il altère la qualité de vie : la balance bénéfique/risque du médicament ou les risques d'une mauvaise observance thérapeutique s'en trouvent alors réévalués. Enfin, les patients experts participent à l'orientation des recherches, pour que les priorités définies se rapprochent des besoins immédiats des malades. Leur contribution est telle que l'industrie pharmaceutique devrait constituer un fonds, géré par les associations, pour les rémunérer et les former ! Sans ce soutien régulier, la sécurité de leur expertise risque d'être compromise par la stratégie commerciale d'entreprises sans légitimité, qui transforment les connaissances indispensables des patients en vulgaire sous-service.

Catherine Tourette-Turgis

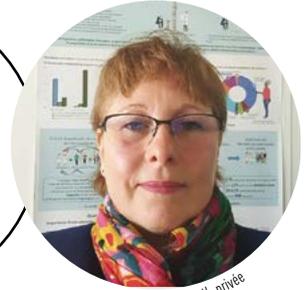
professeure et fondatrice de l'Université des patients-Sorbonne Université, chercheuse au Cnam



© Université des patients

Flavie Mathieu

responsable du collège des relecteurs de l'Inserm



© Coll. privée

OUI MAIS

L'Université des patients-Sorbonne Université a diplômé ou formé plus de 300 patients depuis 2010. À l'issue de ces formations, plus de 10 % d'entre eux ont été

recrutés et salariés dans des services de soin, notamment en oncologie. On parle de moins en moins de patient expert, quand la notion de patient partenaire met l'accent sur la nécessité d'une approche collaborative entre soignants et patients — qui s'impose d'autant plus que les approches ambulatoires du soin sont de plus en plus fréquentes. **Un patient partenaire partage l'expérience vécue de la maladie et collabore comme membre à part entière de l'équipe de soins. Mais pour être partenaire... il doit avoir été formé sur les compétences médicales et thérapeutiques des maladies, l'ingénierie des projets de recherche, et les compétences relationnelles liées à l'accompagnement des malades.** Un nombre croissant de patients diplômés prend des initiatives dans des organisations publiques et privées et invente de nouvelles formes d'éducation thérapeutique sur des thèmes variés : cancer et travail, maladies chroniques et travail, pair-aidance¹ en santé mentale... Hors de France, la pair-aidance en psychiatrie bénéficie de formations certifiées et labellisées très structurées depuis déjà plus de 20 ans : ce métier et cette fonction sont reconnus comme fondamentaux. Il était temps que la France en fasse autant : les pairs aidants symbolisent pour les patients un espoir de rémission. Dans les réunions d'équipes de soin, leur simple présence freine toute velléité de paternalisme médical... Quant au partenariat entre patients et institutions de soins, il est développé au Québec, en Suisse, en Belgique et maintenant en France : suite aux recommandations de la Haute Autorité de santé de juillet 2020, l'engagement des usagers dans le système de santé fait partie des nouveaux critères de certification des hôpitaux.

¹ **Pair-aidance.** Aide apportée à une personne par quelqu'un qui se reconnaît comme son « pair » du fait de partager ou d'avoir partagé le même état de santé qu'elle. Le pair aidant peut être bénévole ou rémunéré.

OUI MAIS

Les patients experts jouent un rôle majeur lorsqu'ils forment les professionnels au vécu de la maladie et participent à la co-construction du parcours de soins. Leurs

compétences sont attestées par un diplôme universitaire qui assoit la légitimité des titulaires. Mais dans la recherche, beaucoup jouent encore un rôle de « patients alibis », comme si leur simple présence suffisait à légitimer l'étude, sans qu'on leur confère un pouvoir de décision réel. Il en va ainsi dans nombre de comités de pilotage, chargés de veiller au bon déroulement de projets de recherche : des « patients experts », sans formation préalable à la recherche clinique, y ont un rôle purement consultatif... Loin de ces faux-semblants, le collège des relecteurs du service Sciences et société de l'Inserm inclut 70 membres d'associations de malades, qui relisent les documents remis aux participants aux recherches — notice d'information, formulaire de consentement et protocole de recherche — pour s'assurer de leur clarté et de leur accessibilité. Eux, sont plutôt des « experts patients », porte-paroles de l'expertise patients ! **Car il n'est pas aisé pour les chercheurs de se mettre à la place des participants à une étude clinique. Les protocoles qu'ils proposent sont parfois difficiles à suivre pour qui est déjà sujet à la fatigue de la maladie et aux effets secondaires des traitements : trop de consultations, trop de contraintes, notamment dans le cadre d'une maladie chronique.** À l'Inserm, les relecteurs sont formés aux concepts et aux mots clés de la recherche clinique afin d'améliorer la qualité de l'information transmise aux participants : c'est le préalable à un consentement vraiment éclairé. Enfin, ils proposent des modifications du protocole clinique pour améliorer le recrutement des patients, favoriser leur participation et l'adhésion à l'étude sur le temps long... et réduire les délais d'obtention des autorisations pour démarrer la recherche. L'apport des patients est irremplaçable : c'est bien avec eux que la recherche médicale avance !

LORIER

Pour une culture éthique et responsable partagée

Programme transversal lancé en mars 2021 en vue de développer une culture commune en matière d'éthique et d'intégrité professionnelle, L'organisation pour une recherche Inserm éthique et responsable (Lorier) implique toutes les activités et tous les membres des unités dont l'Inserm partage la tutelle avec des universités et d'autres partenaires. L'objectif ? Améliorer la responsabilité, la transparence, la reproductibilité et la qualité de nos recherches. Philippe Ravaud et Ghislaine Filliatreau, co-animateurs de l'équipe d'orientation stratégique du programme Lorier, dévoilent ses enjeux clés.

Pionnier de l'éthique depuis les années 1980, l'Inserm se dote aujourd'hui d'un programme de grande ampleur en matière de recherche responsable. Quels sont ses principaux axes ?

Philippe Ravaud : La volonté première du programme Lorier est de co-construire avec l'ensemble des personnels une nouvelle organisation de la recherche éthique et responsable à l'Inserm en impliquant largement les équipes des laboratoires ainsi que des structures du siège pour les amener à créer des ressources (notices méthodologiques, conseils pour des procédures de travail plus fiables, état de l'art sur les contrôles en matière d'archivage et de partage des ressources...). Ces documents seront mis à disposition de tous sur le portail web (lorier.inserm.fr). Un espace privé offrira en outre des outils d'animation et de dialogue aux groupes de travail thématiques.

Ghislaine Filliatreau : Un troisième volet consiste à proposer des formations sur les pratiques de la recherche éthique et responsable, en particulier pour accompagner certains moments clés tels

que l'entrée à l'Inserm ou la prise de fonction comme responsable d'équipe ou d'unité. Enfin, nous allons développer la participation aux travaux, par exemple européens, de « recherche sur la recherche » pour comprendre comment améliorer nos pratiques.

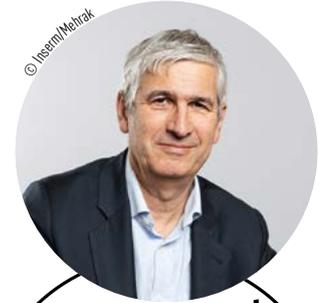
Il existe de nombreuses autres initiatives en matière de recherche éthique et responsable en France et dans le monde. Quelle est la particularité de Lorier ?

G. F. : Le recueil des situations à risque et des bonnes pratiques, mais aussi des propositions d'action et des initiatives déjà en place sur le terrain, se fait à travers des ateliers thématiques organisés dans les délégations régionales et par une enquête nationale, anonyme. Cette dernière pourrait devenir permanente, de façon à observer l'évolution des préoccupations et des solutions réalistes et pragmatiques envisagées directement par tous ceux qui font la recherche au quotidien dans les unités Inserm.

P. R. : L'interaction permanente que nous avons voulue avec les personnels, les laboratoires et les différents sites est en effet inédite. Ce processus est plus long mais il légitime les propositions qui seront retenues. À terme, il facilitera leur adoption car elles ne seront pas imposées par le haut mais émaneront des pairs et seront perçues comme utiles pour la qualité de la recherche. L'objectif est une amélioration durable des pratiques quotidiennes, par exemple dans la tenue des dossiers, la signature des publications, la réduction des biais, le partage des données...

Peut-on déjà percevoir des signes encourageants et des traductions concrètes de ce mouvement général ?

G. F. : Bien sûr, nous nous appuyons par exemple sur les engagements



Philippe Ravaud
directeur du Cress (unité Inserm 1153),
directeur du programme Lorier



Ghislaine Filliatreau
déléguée à l'intégrité scientifique
de l'Inserm, co-directrice
du programme Lorier

internationaux en faveur de la science ouverte ou encore sur l'élan européen pour mieux encadrer l'expérimentation animale. Au sein de l'Institut, nous bénéficions déjà du cahier de laboratoire électronique, qui améliore la qualité, la transparence et les possibilités de partage des travaux de recherche. L'Inserm a aussi signé la Déclaration de San Francisco sur l'évaluation de la recherche (DORA), qui vise à mieux prendre en compte les multiples dimensions des activités et des engagements des chercheurs et des équipes.

P. R. : Notre préoccupation principale reste désormais de passer à l'échelle, pour que ces bonnes pratiques irriguent toutes les structures Inserm, et non quelques laboratoires exemplaires. Gilles Bloch a la ferme volonté, inscrite dans le Contrat d'objectifs, de moyens et de performance 2020-2025, d'opérer un changement systémique pour installer durablement cette culture de recherche éthique et responsable.

Propos recueillis par Annie Metals

En savoir plus :
lorier.inserm.fr

Stratégie

Signature du Contrat d'objectifs, de moyens et de performance avec l'État



« Une nouvelle impulsion pour la recherche en biologie et santé », telle est l'ambition du Contrat d'objectifs, de moyens et de performance de l'Inserm signé le 4 février 2022 par Frédérique Vidal, ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, Olivier Véran, ministre des Solidarités et de la Santé, et Gilles Bloch, PDG de l'Inserm. Ce contrat matérialise une vision partagée de la recherche biomédicale et en particulier de la feuille de route de l'Inserm pour les années à venir ainsi que l'engagement à la rendre concrète. Il s'inscrit dans les

missions de l'Inserm et dans les orientations stratégiques définies par ses tutelles, notamment à travers la loi de programmation de la recherche, la stratégie nationale de santé ainsi que le plan France 2030. À l'occasion de cette signature, Gilles Bloch a souligné que « ce nouveau contrat donnait les moyens à l'Inserm de porter l'ambition d'une recherche d'excellence au service de la santé de chacun et de l'innovation pour tous les citoyens ».

Consulter le Contrat d'objectifs, de moyens et de performance avec l'État : [inserm.fr, rubrique Documents stratégiques](https://inserm.fr/rubrique/Documents/strategiques)

RECHERCHE PARTICIPATIVE

Premières rencontres Sciences et société de l'Inserm

Favoriser la recherche participative est un des axes prioritaires du Plan stratégique quinquennal de l'Inserm. À cet effet, l'Institut lance le 10 juin 2022, à Paris, un événement dédié aux apports des associations dans la co-construction de la recherche en santé. Ces premières rencontres Sciences et société de l'Inserm sont l'occasion d'en apprendre davantage sur la recherche participative et ses modalités. Destinées aux associations, aux chercheurs et aux collectifs de professionnels de santé, elles leur permettront de découvrir les expériences réussies en la matière à l'Inserm, de participer à des ateliers animés par des professionnels de l'intermédiation pour faire naître les projets de recherche participative de demain, et de dialoguer avec les chercheurs de l'Institut.

En savoir plus : inserm.fr, rubrique L'Inserm et les associations de malades

Magazine

Disponible en numérique !

Grâce à la plateforme d'abonnement en ligne, vous pouvez désormais choisir de consulter le magazine de l'Inserm au format numérique. Vous êtes soucieux de l'impact économique et écologique d'un magazine papier ? Vous n'avez pas le temps de lire tous les numéros ? Vous vous intéressez à certaines rubriques ou à certains sujets seulement ? Optez pour l'abonnement numérique : à chaque parution, vous recevrez un e-mail annonçant les principaux points du sommaire et vous invitant à feuilleter le magazine en ligne. Que les amoureux du papier se rassurent, nous continuerons à leur envoyer un exemplaire par voie postale !

S'abonner et gérer son abonnement : magazine.inserm.fr



© Inserm

ÉTHIQUE

Recherches impliquant des volontaires sains

À l'initiative du comité d'éthique de l'Inserm et avec le soutien de plusieurs organisations françaises et internationales, une rencontre sur l'éthique de la recherche scientifique impliquant la participation de volontaires sains s'est tenue les 15 et

16 février derniers à la maison de l'Unesco à Paris. Une centaine d'experts internationaux ont exposé leurs questions, leurs doutes, leurs arguments et formulé de possibles solutions à construire et à partager. Les acteurs ont convenu que si les défis infec-

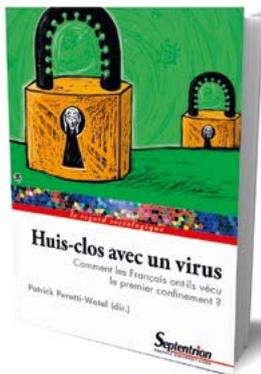
tieux (exposer les personnes volontairement à un agent infectieux, comme cela s'est produit lors de la pandémie de Covid-19) posent des questions particulières, il convient d'analyser d'une manière plus générale la place des volontaires sains dans la recherche et les conditions d'une contribution respectueuse de leurs droits. Suite à cette rencontre, un ambitieux programme de travail sera mis en place au

cours de l'année 2022 par le comité d'éthique de l'Inserm avec le soutien de ses partenaires. Objectif : construire de recommandations éthiques, afin de mieux accompagner ce type de recherches au niveau international.

Revoir les interventions de la journée : pod.inserm.fr, chaîne du comité d'éthique

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

LIVRE HUIS-CLOS AVEC UN VIRUS



2022, Presses universitaires du Septentrion, 270 p., 21 €

De nombreuses incertitudes émergent lors d'une crise sanitaire, en particulier quand elles concernent l'évolution du comportement des populations. Huis-clos avec un virus. Comment les Français ont-ils vécu le premier confinement ? fait la synthèse des données collectées grâce à l'étude Coconel au cours du premier confinement. Déployée en ligne par l'institut de sondage Ifop, elle a permis d'observer les réactions comportementales et psychologiques des Français lors de cette période inédite. Rencontre avec Patrick Peretti-Watel, sociologue à l'Inserm et coordinateur du projet.



Patrick Peretti-Watel

unité 1252 Inserm/IRD/Aix-Marseille Université, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale

Deux ans après, le premier confinement est toujours dans les esprits, tant il a marqué les consciences et révélé des inégalités profondes. Via cet ouvrage, vous avez choisi de le raviver. À qui est-il destiné ?

Patrick Peretti-Watel : En écrivant ce livre, les chercheurs en charge de l'étude Coconel, issus de l'unité mixte de recherche Vitrome, du centre d'investigation clinique Cochin-Pasteur, de l'École des hautes études en santé publique et de l'Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, s'adressaient plutôt à une communauté d'experts et de chercheurs. De nombreux ouvrages de vulgarisation ont déjà été publiés sur le sujet ; l'intérêt pour nous était ici de produire un document exploitable pour la communauté de la recherche, et très

factuel. Une des questions que les sociologues se posent naturellement dans les situations de crise, c'est : « *Que va faire la population ?* » Pour y répondre, nous avons réalisé des enquêtes pour apprécier comment les gens percevaient la crise, dans quelle mesure ils se conformaient ou non aux règles sanitaires, et quel était l'impact sur leur vie quotidienne. Le but de ce travail était de synthétiser les résultats de cette étude dans un ouvrage en français.

Comment la situation de crise elle-même a-t-elle influencé votre travail d'enquête ?

P. P.-W. : Tous les sociologues ont entrepris de faire des sondages ! L'inconvénient de ce type de méthode quantitative, c'est que l'on obtient uniquement les réponses aux questions que l'on pose. Par conséquent, en complément des enquêtes, nous avons enrichi notre étude avec des analyses issues d'entretiens ; elles ont permis de se concentrer sur le vécu de populations spécifiques, comme les étudiants ou les personnes atteintes d'une maladie chronique. La crise a également changé notre cadence de travail et de publication : tout va beaucoup plus vite qu'avant. C'est une nouvelle façon de faire la science, qui invite à la réflexivité.

Vous avez intitulé l'ouvrage « Huis-clos ». Pourquoi ce terme ?

P. P.-W. : L'idée du titre était de montrer que les gens étaient enfermés,

mais qu'ils n'étaient pas seuls : ils étaient en quelque sorte en présence du coronavirus. Parce que le contexte social était tendu, nous avons trouvé très surprenant que l'adhésion au confinement ait été, finalement, assez consensuelle. De plus, deux tiers des Français n'ont pas été infectés par le SARS-CoV-2 ou ne connaissaient aucune personne infectée en mai 2020. Comment expliquer que, face à un virus qui échappe complètement à l'expérience empirique, les personnes aient exprimé des craintes si fortes ? En l'occurrence, les médias ont joué un rôle de vecteur : ils ont rendu le virus plus présent dans la vie quotidienne de chacun. Enfin, le titre fait référence à la pièce de Jean-Paul Sartre. Cette dimension de « *l'enfer, c'est les autres* » montre bien la dégradation du lien social que nous avons pu observer au cours de la période pandémique. Plus d'un tiers des interrogés ont déclaré avoir été en conflit avec leur partenaire de confinement, par exemple. Le télescopage des différentes sphères sociales en un seul et même espace a créé de fortes tensions. Ce n'était pas seulement difficile de ne pas pouvoir sortir... c'était également éprouvant de rester chez soi.

**Propos recueillis par
Garance Sevestre**

**En savoir plus sur
l'étude Coconel :
anr.fr/Projet-ANR-20-COUI-0035**

InScience

FESTIVAL

INSCIENCE

En 2021 s'est déroulé le tout premier festival InScience organisé par l'Inserm : une occasion de sensibiliser le grand public à la démarche scientifique, d'explorer différentes thématiques de la recherche médicale et d'éclairer les sujets controversés pour donner aux citoyens les clés pour agir sur leur propre santé et s'impliquer dans les débats. Le programme 2021 avait exploré de nouveaux formats : web- et radioconférences, podcasts narratifs, *speed-meeting* ou encore interviews vidéo... Cette année, c'est un programme « hybride » qui sera proposé au public avec, en plus de la programmation numérique, des expositions, des tables rondes, des ciné-débats et Opération Cortex, l'*escape game* Inserm.

À noter pour cette édition, le festival sera l'occasion de découvrir ViRal, une création originale de l'Inserm qui transporte les participants à l'intérieur du corps humain grâce à la réalité virtuelle. Véritable jeu vidéo en VR, jouable grâce à un casque Oculus Quest 2, il a été conçu pour aider à appréhender comment les maladies s'attaquent à notre organisme.

1^{er} - 15 juin 2022, dans toute la France

Programme complet
> inserm.fr



© Inserm/EDDES Studio

30 MINUTES SANTÉ

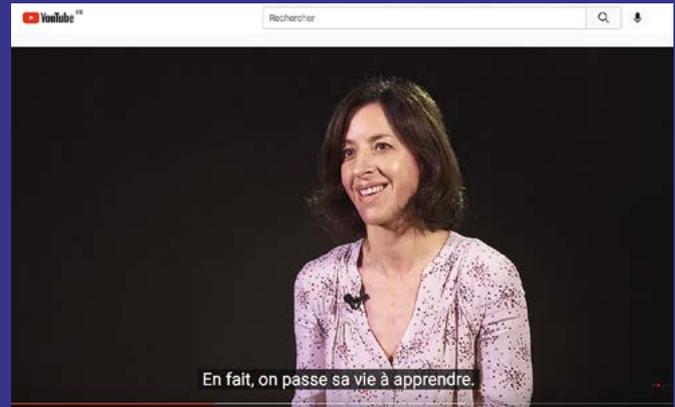
SANTÉ DES FEMMES, ENCORE TROP D'INÉGALITÉS

Dans le cadre du festival InScience, une nouvelle émission Inserm fera le point en 30 minutes chrono sur le thème des inégalités de santé entre femmes et hommes, encore trop nombreuses. En cause, des stéréotypes liés au genre, dont on parle de plus en plus, mais aussi la précarité économique, qui concerne tout particulièrement les femmes, et certaines violences dont elles sont spécifiquement victimes. Catherine Vidal, membre du comité d'éthique de l'Inserm, co-responsable du groupe de réflexion Genre et recherches en santé, Virginie Ringa, épidémiologiste au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, et Yasmine Candau, présidente d'EndoFrance, association de lutte contre l'endométriose, seront les invitées de cette émission animée par le journaliste Paul de Brem.

14 juin 2022 - 19 h 30

En direct et en replay sur :
> la chaîne YouTube de l'Inserm

⬇ La mission du joueur de ViRal : développer un traitement directement dans le corps d'un patient et extraire une biocapsule contrôlée par une interface cerveau/machine.



© Inserm 2022

⬆ Spécialiste des cancers de l'ovaire, Virginie Mieulet évoque son métier et le chemin qui reste à parcourir en matière de parité et d'égalité dans la recherche biomédicale.

SÉRIE

ELLES SONT L'INSERM

À l'occasion de la Journée internationale des droits des femmes du 8 mars dernier, l'Inserm a produit quatre nouveaux épisodes de la série « Elles sont l'Inserm ». Découvrez le parcours des Toulousaines Anna Mattout, chargée de recherche Inserm au Centre de biologie intégrative, et Virginie Mieulet, Julie Tabiasco et Magali Savignac, chargées de recherche à l'Institut des maladies infectieuses et inflammatoires Infinity. Elles évoquent leur métier, les difficultés liées aux carrières féminines mais aussi leurs succès et espoirs pour plus de parité et d'égalité dans les parcours scientifiques.

Retrouver la série sur :
> la chaîne YouTube de l'Inserm

PAROLES DE CHERCHEURS

L'association S3Odéon (Sciences, santé, société) est venue à la rencontre de plusieurs scientifiques du Centre de recherche Saint-Antoine (unité 938 Inserm/Sorbonne Université) à Paris. Ces courtes capsules vidéos leur permettent de parler de leur métier et de leur quotidien de chercheuses et chercheurs en santé. Bruno Fève, le directeur du centre, raconte ainsi comment, jeune écolier, une expérience de dissection a fait naître sa vocation !

Retrouver la série :
> s3odeon.fr

EXPOSITION

BANQUET



© D.R.

Le succès actuel des émissions culinaires, tout comme l'intérêt des Français pour leur patrimoine gastronomique, montrent combien la cuisine est un art populaire, fédérateur et intergénérationnel. Inventer, goûter, partager... la gastronomie se nourrit d'influences culturelles multiples et se renouvelle inlassablement par ses produits, recettes et techniques. Au fil d'un parcours immersif conçu avec la complicité du chef Thierry Marx et l'expertise de scientifiques, l'exposition Banquet explore les sciences qui se cachent derrière la confection, la dégustation et le partage d'un repas d'exception.

Jusqu'au 7 août 2022

Cité des sciences et de l'industrie, Paris 19^e

Informations pratiques :
> cite-sciences.fr



© Science Expériences

PARC D'ACTIVITÉS SCIENCE EXPÉRIENCES

Parcours d'expériences et d'éveil à la science, Science Expériences utilise des moyens immersifs, comme la réalité virtuelle, les fresques vidéo ou les présentations multisensorielles et émotionnelles. Le visiteur est amené à explorer les confins de l'Univers et les profondeurs des abysses, en passant par le centre de la Terre, puis pénètre l'intimité du corps humain avant de s'intéresser à la physique quantique. Ce voyage est guidé par de jeunes étudiants en science : la vraie trouvaille de ce nouveau lieu parisien !

Ouvert depuis octobre 2021, Science Expériences propose à Paris un parcours immersif pour petits et grands à la découverte de la science avec un grand S. L'aventure commence par une odyssée spatiale. Les visiteurs voyagent vers les confins de l'Univers via un film en réalité virtuelle – l'occasion de voir notre planète autrement – avant d'être entraînés au plus profond des océans. Un spécialiste du monde sous-marin les invite à sillonner les grands fonds au moyen d'une immersion multisensorielle. Enveloppé par les sons et les images des profondeurs, le public rencontre avec surprise les habitants de ces abysses capables de vivre sans lumière.

Clou de la visite : la salle dédiée aux volcans. Grâce à une fresque vidéo, elle

transporte les visiteurs dans les entrailles de la Terre, jusqu'au noyau, avant de les faire rejaillir lors d'une éruption volcanique. Cette technologie permet, par un système de reconnaissance de mouvements couplé à un projecteur, de s'amuser à faire bouger le décor tout en se déplaçant dans la pièce.

Après l'immensité, direction l'intimité du corps humain. Le visiteur est accueilli par une statue grandeur nature de Robert Wadlow, l'homme le plus grand de tous les temps (2,72 mètres), auquel il peut se comparer. Il perce également les secrets de notre corps par le biais de dispositifs auditifs. Une belle œuvre de Carnovsky (nom du collectif de deux artistes qui mêlent les formes et jouent sur les couleurs pour révéler ou cacher des éléments) met en lumière les os, les muscles et le système nerveux du corps humain, tout en rappelant à tous que l'espèce humaine est homogène à environ 99,9 %.

Place alors aux végétaux et à leurs pouvoirs ! Dans un décor verdoyant, c'est par le jeu – une roue de la fortune et un quizz – que le public accède aux contenus dédiés aux plantes et aux fleurs exceptionnelles. L'occasion aussi de comprendre l'importance des insectes

et pourquoi pas... d'en déguster pour les plus intrépides. Après la nature, les visiteurs affrontent les 400 000 volts d'un générateur Van de Graaf... sans risque. Une expérience « électrostatique » qui n'est pas sans rappeler aux anciens la cage de Faraday du Palais de la découverte. Car la physique est à l'honneur en cette fin de parcours, qui dévoile les secrets du laser, de la lévitation quantique et de la téléportation. La dernière attraction en option, et non des moindres, invite à tester la gravité en marchant sur la Lune, équipé d'un casque de réalité virtuelle. Une activité proposée sous la houlette de deux astrophysiciens.

Science Expériences s'appuie en effet sur un collectif d'experts – une volcanologue, une docteure en biologie moléculaire et cellulaire ou encore un chercheur spécialiste en optique quantique – garants de la validité scientifique des contenus, même les plus ludiques. Outre le plaisir de s'immerger via notamment la musique et l'holographie (une technique qui permet de créer une image en trois dimensions sans en voir le support), ce nouveau lieu de sciences est ainsi à explorer en famille avec la médiation d'étudiants en sciences qui ne boudent pas leur plaisir de vulgariser leurs connaissances. De belles découvertes en perspective.

Marie-Charlotte Ferran

Infos pratiques

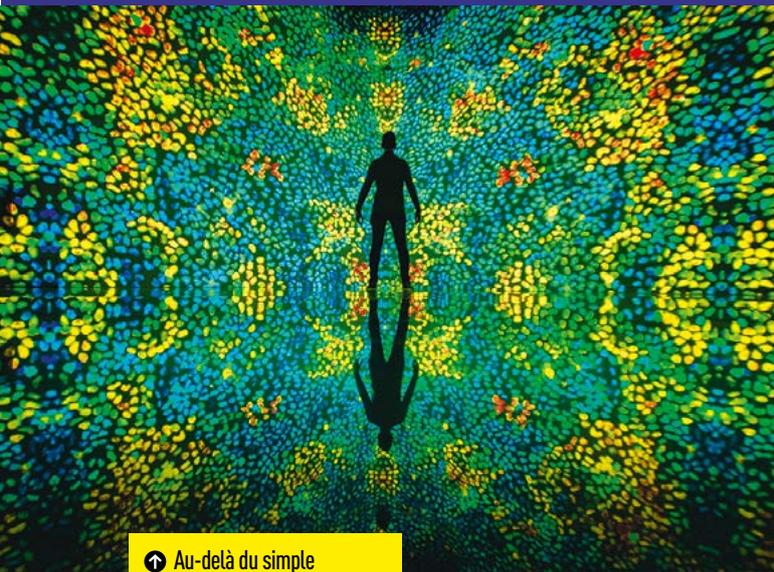
Accessible à tous
23, rue des Pirogues de Bercy - 75012 Paris
Tarifs : de 11 à 19 euros
Tous les jours de 10 h à 20 h et du jeudi au samedi jusqu'à 23 h

science-experiences.com



© Science Expériences

➡ Harnaché sur une structure de près de 4 mètres de hauteur et équipé d'un casque de réalité virtuelle, le visiteur teste la gravité lunaire en croyant fouler le sol de notre satellite naturel.



➔ Au-delà du simple divertissement, Cell Immersion invite à se reconnecter avec le monde vivant microscopique.

CELL IMMERSION

Les Bassins de lumières, le plus grand centre d'art numérique au monde, est situé dans les quatre premières alvéoles de la Base sous-marine de Bordeaux. Le lieu offre des expositions numériques immersives monumentales dédiées à la création contemporaine. L'œuvre Cell Immersion amène les images de microscopie là où elles ne sont jamais allées. Loin des laboratoires et des disques durs des scientifiques et au plus près des cellules humaines. Ici, tout est bien réel, et surtout vivant. Chaque visuel de l'exposition se compose de véritables cellules : de l'électrisant neurone au fragile embryon en passant par les mélancoliques flux sanguins du cerveau. Cell Immersion met en scène le vivant microscopique dans des proportions jamais tentées. C'est également une vitrine pour la recherche scientifique, les images émanant de nombreux laboratoires et instituts du monde entier. Une preuve que la science et l'art n'ont pas de frontières.

Jusqu'au 2 janvier 2023
Bassins de lumières, Bordeaux
> bassins-lumieres.com

INSERM.FR

C'EST QUOI ?



Vous manquez de temps ? Retrouvez la rubrique « C'est quoi ? » sur inserm.fr : des articles à lire en 2 minutes chrono pour comprendre les mots de la science. Au programme : la phagothérapie, l'optogénétique, l'anosmie... autant de termes barbares qui n'auront plus de secret pour vous ! Et si les « C'est quoi ? » vous donnent envie de lire plus, consultez aussi les dossiers d'information du site qui font le point sur une thématique de santé ou sont en lien avec la recherche biomédicale.

Retrouver les « C'est quoi ? » :
> inserm.fr > Information en santé > Pour tout public > C'est quoi ? Les mots de la science

PODCAST

DANS LA SERINGUE



© AP-HP

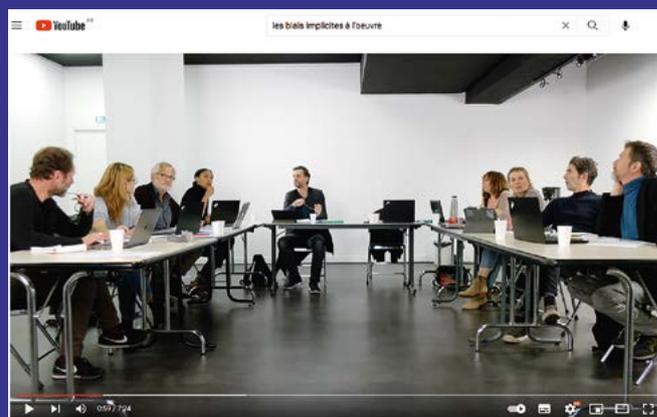
« Dans la seringue » est une collection de podcasts originaux créés par l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP). Cette série permet aux auditeurs d'entrer dans les coulisses habituellement inaccessibles du premier centre hospitalier universitaire d'Europe. Initiés ou non à la médecine, ils pourront ainsi mieux connaître les maladies et leur prise en charge. Chaque épisode suit le quotidien des professionnels de santé et les étapes du parcours du soin dans des services de l'AP-HP. Le premier épisode, consacré à l'AVC, évoque les travaux de Laurent Spelle de l'unité Inserm Maladies et hormones du système nerveux au Kremlin-Bicêtre.

Écouter le podcast :
> aphp.fr

COURT-MÉTRAGE

LES BIAIS IMPLICITES À L'ŒUVRE

Dans le cadre d'un partenariat, le Théâtre de la Ville à Paris et Sorbonne Université ont réalisé un court-métrage



Capture d'écran du film © DR

mettant en lumière les biais de discrimination de genre à l'université. Cette fiction montre un jury réuni pour le recrutement d'un professeur des universités dans le domaine de la physique. Après les auditions d'une vingtaine de personnes, deux candidats restent en lice : une femme et un homme. Le film montre la délibération finale pour les départager. Porté par des comédiens professionnels, il offre un bon appui à une réflexion sur les stéréotypes de genre.

Voir le court-métrage :
> la chaîne YouTube de Sorbonne Université

EXPOSITION

AUX FRONTIÈRES DE L'HUMAIN

Les progrès technologiques ont permis de réparer notre corps biologique et d'accroître nos potentiels physiques et intellectuels, mais jusqu'où peut-on aller tout en restant humain, individuellement et collectivement ? N'avons-nous pas compromis notre propre avenir en malmenant la planète au nom du progrès ? Un parcours en 6 parties, encadrées par un prologue et un épilogue, invite à réfléchir à ces grands questionnements. Cette exposition est conçue en partenariat avec l'Institut national du sport, de l'expertise et de la performance.

Jusqu'au 30 mai 2022
Musée de l'Homme, Paris 16^e
Informations pratiques :
> museedelhomme.fr

VIENT DE PARAÎTRE

La puberté et moi**L'essentiel pour la vivre sereinement****Sophie Bordet-Petillon, Marie Rose Moro, Océane Meckleberg (ill.)**

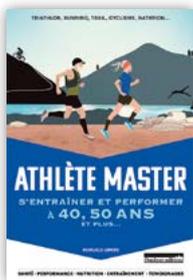
septembre 2021, Hyg e, coll. « T'inquiète, je gère », 48 p., 13, 90 à

Cet ouvrage ludique et pratique s'adresse aux ados de 11 à 13 ans et à leurs parents. Il réunit les conseils du professeur Marie Rose Moro, cheffe de service de la Maison de Solenn (unité 1178) et professeur de psychiatrie, et de la journaliste Sophie Bordet-Petillon, pour comprendre les bouleversements qui s'opèrent à la puberté. Douze questions ou idées reçues sont décryptées, avec pour chacune des messages simples et des recommandations. Est-ce que la puberté, c'est l'adolescence ? Pourquoi je transpire beaucoup ? Pourquoi j'ai des hauts et des bas ? Je prends du poids, c'est normal ? Telles sont les questions auxquelles ce livre répond de manière positive et rassurante.

**Les maladies rares et les espoirs de la médecine du futur****Nicolas Lévy, Roland Portiche**

novembre 2021, Buchet Chastel, 352 p., 21  

Il existe près de neuf mille maladies rares qui, rassemblées, touchent en moyenne une personne sur vingt. En France, trois millions en souffrent. Ce livre explique l'origine des maladies et oriente les patients comme leurs proches. Nicolas Lévy y détaille également les succès acquis comme les nouvelles pistes de recherche : thérapies géniques, ciseaux génétiques, explosion de la pharmacologie... Directeur du Centre de génétique médicale de Marseille (unité 1251), Nicolas Lévy consacre sa carrière aux maladies génétiques rares.

**Athlète Master S'entraîner et performer à 40, 50 ans et plus...****Romuald Lepers**

février 2022, Outdoor, 200 p., 25  

Un participant sur deux au marathon de Paris,   l'Ultra-Trail du Mont-

Blanc ou encore à l'Ironman d'Hawaii a plus de 40 ans et rentre dans la catégorie des athlètes masters. Certains, adeptes depuis leur plus jeune âge, sont devenus des experts. D'autres au contraire sont des novices et ont commencé à pratiquer de façon assidue sur le tard mais ont une forte motivation. Ces athlètes masters doivent cependant faire face aux effets de l'âge. Quels enseignements peut-on tirer de ces véritables modèles du vieillissement réussi ? Cet ouvrage de Romuald Lepers, chercheur rattaché à l'unité Cognition, action et plasticité sensorimotrice à Dijon (unité 1093), a pour but de montrer comment continuer à prendre du plaisir dans la pratique sportive malgré les années qui passent !

**Mange et tais-toi****Un nutritionniste face au lobby agroalimentaire**
Serge Hercberg

février 2022, Humensciences, coll. « Débats », 300 p., 20 à

Serge Hercberg est

président du Programme national nutrition santé, professeur de nutrition et directeur de recherche Inserm en épidémiologie nutritionnelle au Centre de recherche épidémiologie et statistiques à Paris (unité 1153). Il est à l'origine du Nutri-Score, un code couleur sur les emballages des aliments pour informer le consommateur de leur véritable qualité nutritionnelle. Indispensable pour la santé, impensable pour l'industrie agroalimentaire qui a bien du mal à jouer le jeu de la transparence. Dans ce récit, il dévoile les coulisses des décisions politiques qui touchent à notre alimentation et à notre santé, les stratégies souterraines des lobbys et le jeu parfois trouble des politiques.

**Migrations, une chance pour le système de santé ?****(R )humaniser le soin****Blandine Destremau, Olivio Alberto Teixeira**

avril 2022, Doin, coll.

« La personne en médecine », 240 p., 28 à

Environ 15 % de l'humanité va migrer au xxi  siècle. Plus de 90 % de ces migrations sont régionales : seuls quelques pourcents de ces migrants arrivent dans les pays développés. Leur prise en charge sanitaire est essentielle. Pour relever ce défi, il faut former la communauté des soignants à cet enjeu de société. Blandine Destremau est chargée de recherche à l'Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux (unité 997)   Paris et Olivio Alberto Teixeira est sociologue.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran#53
Mai 2022 crire à la rédaction :
redaction-mag@inserm.frS'abonner gratuitement :
magazine.inserm.fr crire au service abonnement :
abonnement-mag@inserm.frInserm - 101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
inserm.frFABRIQUE
EN FRANCEPEFC
100% FIBRE
CERTIFIÉE
info@pefc.org

Directeur de la publication Gilles Bloch **Directrice de la rédaction** Carine Delrieu **Directrice adjointe de la rédaction** Priscille Riviere
Rédacteur en chef Yann Cornillier **Rédactrice en cheffe adjointe** Marie Simon **Première secrétaire de rédaction, cheffe de rubrique Bloc-notes** Marie-Charlotte Ferran **Secrétaire de rédaction, rédactrice** Annie Metais **Ont collaboré à ce numéro** Kheira Bettayeb, Alice Bomboy, Séverine Duparcq, Françoise Dupuy Maury, Pascal Nguyen, Julie Paysant, Aude Rambaud, Nicolas Rigaud, Mia Rozenbaum, Bruno Scala, Garance Sevestre **Conception graphique** Primo&Primo **Direction artistique** Myriem Belkacem, Primo&Primo **Iconographie** Cécile Depot **Archives disponibles** sur ipubl.inserm.fr **Crédit de couverture** Illustration : Julia Sugier à partir du logiciel VQGAN+CLIP crée par Katherine Crowson **Impression** Aubin Imprimeur N  ISSN 2610-3869 (imprimé), 2534-5397 (en ligne) **Dépôt légal** Mai 2022

Imprimé sur du papier issu de forêts durablement gérées et de sources contrôlées, 100 % PEFC, fabriqué en France, sans fibres recyclées. Eutrophisation : PTot = 0,01 kg/tonne.

Disponible sur
franceculture.fr et
l'appli Radio France

Nous
sommes
composés
de 65%
d'eau
et de
35 % de
questions.



LA MÉTHODE
SCIENTIFIQUE
DU LUNDI
AU VENDREDI
16H - 17H

NICOLAS
MARTIN

Rendez-vous lundi 9 mai
pour une émission spéciale
en partenariat avec

Inserm

La science pour la santé
From science to health



L'esprit
d'ouver-
ture.

