



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#55

DÉCEMBRE 2022

Cancers

Mieux
comprendre
pour mieux
traiter

Phobie scolaire
Effet de mode ou réalité profonde ?

Obésité
Un « pschitt » pour leurrer
le cerveau et l'intestin

VIH
Cache-cache immunitaire





RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*



**FAITES
LES BONS CHOIX
DÈS MAINTENANT** **VOUS VOUS
REMERCIEREZ
PLUS TARD**

Tabac – Alcool – Alimentation – Activité physique.
En changeant nos comportements,
on pourrait éviter près de la moitié des cancers.

**POUR ÉVITER LES CANCERS DE DEMAIN,
C'EST AUJOURD'HUI QU'IL FAUT AGIR.**

Plus d'informations sur e-cancer.fr



ÉDITO



© INCa

**Bruno Quesnel
et Alain Eychène**

directeur et directeur adjoint de
l'institut thématique Cancer
de l'Inserm



© Coll. privée

La recherche Inserm en force

En matière de lutte contre le cancer, la recherche a fait des progrès extraordinaires ces quinze dernières années. En France, ceux-ci ont été rendus possible grâce à un intense effort de recherche dans lequel l'Inserm a joué un rôle de tout premier plan. À travers son partenariat privilégié avec l'Institut national du cancer (INCa), l'Inserm a initié un grand programme de structuration de ses forces dans ce domaine en regroupant notamment ses équipes de recherche dans d'importants centres dans la plupart des grandes villes françaises, afin de leur donner plus de visibilité et de les rendre compétitives au niveau international. Ainsi, nos

connaissances sur ces maladies ont progressé dans toutes les directions et ont permis le développement de nouvelles approches, thérapeutiques d'abord, avec la médecine de précision, les thérapies ciblées ou l'immunothérapie, mais aussi dans le suivi de la maladie, par exemple avec les biopsies liquides. Ces innovations, qui ont mis en évidence l'extraordinaire complexité de ces pathologies, font l'objet de l'exposition *Cancers à la Cité des sciences* et de l'industrie, réalisée en partenariat avec l'Inserm. Ce dossier spécial fait le point sur l'état de nos connaissances et sur les pistes actuelles de recherche dans le domaine.

SOMMAIRE

4 À LA UNE

Phobie scolaire Effet de mode ou réalité profonde ?

6 ACTUALITÉS

C'EST FONDAMENTAL

Mucoviscidose Le mécanisme de la trithérapie élucidé

Nutrition infantile Lait maternel et préparations pour nourrissons ne font pas jeu égal

Épilepsie Quand l'observation ne permet plus l'apprentissage

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Maladies du cœur Une simple prise de sang pour prévenir la mort subite

16 C'EST POUR DEMAIN

Obésité Un « pschitt » pour leurrer le cerveau et l'intestin

19 C'EST AILLEURS

Royaume-Uni/Dépression Le rôle de la sérotonine remis en cause

20 TÊTES CHERCHEUSES

À L'HONNEUR

Nicolas L'Heureux Des vaisseaux sanguins artificiels 100 % biologiques

22 L'INSTANT OÙ

Claire Wyart « J'ai découvert le potentiel des techniques d'optogénétique »

23 PREMIER SUCCÈS

Marine Denéchaud Après la thèse, l'entrepreneuriat pour lutter contre le cancer du sein

36 REPORTAGE

VIH Cache-cache immunitaire

40 ENTREPRENDRE

MICI Un anticorps à la rescousse de l'intestin

42 OPINIONS

Bioéthique Ouvrir encore davantage la recherche sur l'embryon ?

44 VIE DE L'INSERM

Sobriété énergétique L'Inserm se met au vert

46 BLOC-NOTES

Exposition Cancers

Médiation Respire ! : un jeu pour parler maladies respiratoires et santé publique

GRAND ANGLE



CANCERS

Mieux comprendre
pour mieux traiter

PHOBIE SCOLAIRE

Effet de mode
ou réalité
profonde ?

Multifactorielle et difficile à mesurer, la phobie scolaire souffre encore de l'image d'un trouble peu sérieux, voire feint. Une équipe de l'Inserm a donc enquêté dans toute la France pour faire la lumière sur ce phénomène, accentué par la crise sanitaire.

La phobie scolaire reste délicate à quantifier en France, car l'Éducation nationale ne mesure que l'absentéisme, à partir de quatre demi-journées d'absence non justifiées par mois. Un manque d'assiduité qui touchait 4,8 % des élèves du second degré public sur l'année scolaire 2020-2021 selon le ministère. « Cette vision macroscopique mélange des situations et des élèves très différents », regrette **Laelia Benoit**, pédopsychiatre et sociologue au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP) à Villejuif. « Ces chiffres englobent aussi bien l'école buissonnière que le refus scolaire des enfants anxieux mais aussi l'éviction à l'initiative de l'établissement et le retrait décidé par les parents. » Or, la phobie scolaire correspond uniquement au deuxième cas, « lorsqu'un élève, en l'absence de conduite antisociale, présente une vive détresse émotionnelle face à l'école, qu'il évite malgré les efforts raisonnables de ses parents pour l'y ramener », précise la chercheuse. Ce « refus scolaire anxieux » (RSA), selon le terme consensuel, concer-

nerait entre 1 et 2 % des élèves, de la maternelle au lycée, dans de nombreux pays. Un phénomène sans doute sous-estimé en France, faute d'indicateur précis, et surtout mal caractérisé.

C'est pourquoi Laelia Benoit a lancé en 2018 une vaste enquête sur les profils et le devenir des enfants qui souffrent de RSA, en collaboration avec le CESP. Les quelque 2 000 questionnaires recueillis offraient un large panel d'élèves de 5 à 18-20 ans, venus de toute la France. Sur les 1 328 dossiers répondant à la définition du RSA, les chercheurs en ont conservé 729, pour lesquels ils disposaient des chiffres d'absentéisme sur trois ans. Leurs résultats sont à paraître prochainement.

Un trouble aux mille et un visages

« Nous avons identifié cinq trajectoires récurrentes », révèle Laelia Benoit. Chez les élèves d'âge primaire, les absences sont souvent soit liées à des symptômes somatiques – maux de ventre, maux de tête... –, soit à un problème médical, rare ou chronique, qui s'aggrave pendant la période considérée, mais le retour à l'école se fait en général au bout de deux ans de suivi. Les adolescents de l'étude ont plutôt développé un refus scolaire vers 11-12 ans, en lien avec différents troubles (dépression, phobie sociale) ou questions (identité de genre) ou encore un environnement scolaire dont ils se plaignent. Certains se rétablissent, lentement, grâce à un accompagnement à minima hebdomadaire. Mais pour beaucoup, la situation se dégrade, plus ou moins

Laelia Benoit :

unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines ; université de Yale, New Haven (États-Unis)

📄 Direction de l'évaluation, de la prospective et de la performance, *Note d'information* n° 22.09, mars 2022

📄 D. Heyne *et al.* *Cogn Behav Pract.*, 2 juin 2018 ; doi : 10.1016/j.cbpra.2018.03.006

📄 I. Berg *et al.* *J Child Psychol Psychiatry.*, octobre 1969 ; doi : 10.1111/j.1469-7610.1969.tb02074.x

📄 D. Heyne *et al.* *Paediatric Drugs*, 2001 ; doi : 10.2165/00128072-200103100-00002

vite, jusqu'à une déscolarisation complète malgré des aménagements scolaires et un suivi médical lourd : psychothérapies multiples, hospitalisations, cumul de médicaments...

Outre l'hétérogénéité des situations, cette étude confirme les éléments identifiés dans la littérature internationale. Sur les 1 328 élèves souffrant de RSA, près de la moitié avaient ainsi été victimes de harcèlement, d'insultes ou de menaces.

Plusieurs autres facteurs récurrents entrent en jeu dès le primaire, avec la prise de conscience des différences : difficultés d'apprentissage (dyslexie, dysgraphie), handicap, précocité, troubles autistiques... « *Les élèves pointés du doigt peuvent, de fil en aiguille, développer une phobie scolaire* », explique la sociologue.

Et pour les minorités ethniques et les populations défavorisées, sous-représentées dans l'étude, c'est la double peine : « *Quand les parents, éloignés du système, ne réagissent pas, l'établissement va bien souvent voir dans les absences de ces élèves un décrochage plutôt qu'une détresse émotionnelle.* »

Un pic de nouveaux cas de RSA est aussi enregistré à l'entrée au collège, avec l'irruption des dynamiques de groupes et des questions existentielles. Au lycée, les différences sont mieux acceptées, mais des élèves qui allaient bien jusqu'alors s'effondrent : « *Ils doivent choisir leur orientation très tôt et ont peur de ne plus pouvoir bifurquer* », contextualise Laelia Benoit. **Christine Baveux**, responsable de la scolarité à la Maison de Solenn de l'hôpital Cochin à Paris, renchérit : « *Le contrôle continu introduit au bac en*

2020 est très anxiogène, et maintient une pression constante tout au long de l'année. » Le lycée est aussi l'âge des premiers épisodes dépressifs.

Des conséquences individuelles et familiales ravageuses

Face à ce fléau multifactoriel, « *il faut être attentif aux petits bobos qui empêchent l'enfant d'aller à l'école le matin mais disparaissent pendant les vacances, et à tout changement de comportement : notes en baisse, isolement dans la cour, passages fréquents à l'infirmierie...* », détaille Odile Mandagaran, présidente de l'association d'aide aux parents Phobie scolaire. Le repérage précoce des élèves à risque est en effet la clé car plus le diagnostic est tardif, moins l'issue est favorable. Et l'enjeu est crucial : l'absentéisme est associé à un risque de moindre réussite aca-

démique, à des problèmes de santé mentale et, à terme, à une précarité économique.

Le RSA bouleverse aussi le quotidien des parents, qui adaptent leur emploi du temps dans 69 % des cas et recourent à des soins souvent non remboursés. « *Peu de familles dépensent moins de 200 euros par mois. Un budget considérable pour les plus modestes !* », déplore Laelia Benoit. Et une charge mentale sous-estimée : « *Les parents culpabilisent beaucoup. Ils ont besoin d'un soutien psychologique* », rappelle Odile Mandagaran, qui a vu les adhésions à Phobie scolaire plus que doubler depuis la crise de Covid-19. Car les familles connaissent bien souvent l'errance thérapeutique : « *Il faut sensibiliser la population, mais aussi le personnel éducatif, les généralistes et les pédiatres* », exhorte **Marie Gallé-Tesson**, psychologue spécialisée dans la phobie scolaire.

Outre la prise en charge des éventuels troubles sous-jacents chez les élèves déscolarisés, la psychologue conseille de maintenir une bonne hygiène de vie, de ne pas rattraper tous les cours, de préserver le lien avec l'établissement et, surtout, de préparer le retour à l'école, qui devra être extrêmement progressif et créatif dans ses aménagements. De même, à la Maison de Solenn, Christine Baveux préconise un cadre ferme et précis, source de « *sécurité psychique* » : emploi du temps allégé, matières choisies, absence de notes... « *Car l'important n'est pas de réussir l'année, mais de retourner à l'école.* » Et Marie Gallé-Tesson de conclure : « *Un véritable trio gagnant doit se former autour de l'enfant, entre le soin, la famille et l'école.* »

Annie Metais

« Les parents culpabilisent beaucoup. Ils ont besoin d'un soutien psychologique »

⬇ Les maux de ventre et autres symptômes somatiques sans explication médicale peuvent être le signe d'une phobie scolaire.



Christine Baveux : Maison de Solenn, hôpital Cochin

Marie Gallé-Tesson : université de Bordeaux

↳ R. Martin et al. *Front Psychiatry*, 20 mars 2020 ; doi : 10.3389/fpsy.2020.00202

↳ L. Benoit et M. R. Moro, *La revue du praticien*, novembre 2017 ; 31-989 : 2-3

↳ C. A. Kearney. *Clin Psychol Rev.*, 3 août 2007 ; doi : 10.1016/j.cpr.2007.07.012

En savoir plus :

- L. Benoit et A. Harf, dir. M. R. Moro. *Phobie scolaire. Retrouver le plaisir d'apprendre*, Vigot, 2020

- M. Gallé-Tesson et L. Dahéron. *Comprendre et soigner le refus scolaire anxieux*, Dunod, Coll. « Les ateliers du praticien », 2022

phobie-scolaire.org

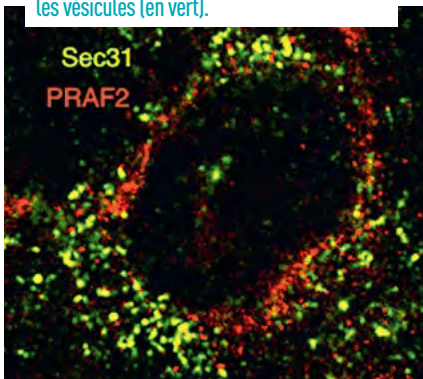
MUCOVISCIDOSE

Le mécanisme
de la trithérapie
élucidé

Depuis 2019, une trithérapie est disponible aux États-Unis pour traiter la mucoviscidose. Ses résultats sont spectaculaires, mais son mécanisme d'action précis restait jusque-là inconnu. Des travaux de l'Inserm viennent de lever le voile sur ce fonctionnement.

« Certains traitements fonctionnent bien, mais on ne sait pas exactement comment. » Cette constatation, énoncée par Stefano Marullo, directeur de recherche Inserm à l'institut Cochin à Paris, illustre parfaitement le cas de la trithérapie contre la mucoviscidose (Kaftrio®). Très efficace et déployé aux États-Unis depuis 2019, ce médicament attend une autorisation de mise sur le marché en France. « Les travaux que nous avons réalisés expliquent pourquoi deux des trois composés de ce cocktail pharmaceutique sont bénéfiques pour les patients », se réjouit le chercheur.

⬇ Dans la mucoviscidose, PRAF2 (en rouge) retient CFTR en concentration insuffisante pour sortir du réticulum endoplasmique via les vésicules (en vert).



© S. Marullo/T. Guilbert

La mucoviscidose est due, dans une grande majorité des cas, à une mutation qui affecte le gène *CFTR*. En raison de cette anomalie, la protéine produite à partir de ce gène ne peut parvenir à sa destination finale normale : la surface des cellules. Elle reste coincée à l'intérieur, dans un compartiment appelé réticulum endoplasmique. La protéine ne peut donc pas jouer son rôle physiologique et il en résulte des dysfonctionnements responsables des symptômes de la maladie (difficultés respiratoires, augmentation du risque d'infection et atteintes des fonctions digestives).

« Notre laboratoire cherche à comprendre comment les protéines présentes à la surface de nos cellules sont régulées. C'est ainsi que nous avons été amenés à travailler sur *CFTR* », rapporte Stefano Marullo. Au niveau du réticulum endoplasmique, une autre protéine, PRAF2, joue un rôle important dans la rétention de la protéine *CFTR* : la première se lie à la seconde juste avant leur transfert vers la surface cellulaire. « Néanmoins, nous avons montré que PRAF2 interagit de façon identique avec la protéine *CFTR*, qu'elle soit mutée ou non », précise le chercheur. C'est donc que le problème de transfert se situe en amont. « Ce transfert est dose-dépendant », continue-t-il. Il faut une quantité suffisante de *CFTR* accumulée au niveau des sites de sortie du réticulum pour le déclencher. « Nous avons montré que la version mutée de *CFTR* s'y accumule en moins grande quantité, parce qu'elle est préférentiellement reconnue comme anormale par l'organisme, qui tente de s'en débarrasser. » Forts de ces découvertes, les chercheurs ont voulu savoir si elles avaient un lien avec le

fonctionnement de la trithérapie qui révolutionne depuis quelques années le pronostic des enfants atteints de mucoviscidose. « Ces traitements sont développés en criblant des molécules : on en teste des milliers et on retient celles qui ont un effet fonctionnel bénéfique, sans forcément connaître le mécanisme exact mis en jeu. Nous avons donc eu l'idée de vérifier si les composés de ce médicament interagissaient avec PRAF2. » Bingo ! Il existe bien un lien : un des composés de la trithérapie (tezacaftor) stabilise la version mutée de *CFTR*. Elle a ainsi moins tendance à être éliminée par l'organisme et se présente en plus grande quantité aux sites de sortie, où elle se lie à PRAF2. Un deuxième composé (élexacaftor) inhibe la liaison entre *CFTR* et PRAF2, ce qui diminue la rétention de *CFTR* dans le réticulum et augmente la dose transférée vers la surface de la cellule. Ces résultats pourraient en outre servir à améliorer la compréhension d'autres pathologies également dues à un problème de transfert de protéine vers la surface des cellules, comme le diabète insipide¹ ou l'hypercalcémie hypocalciurique familiale². « Nous allons pouvoir étudier le rôle de PRAF2 dans ces pathologies », envisage Stefano Marullo.

Bruno Scala

¹ **Diabète insipide.** Maladie caractérisée par une soif excessive et la production de grandes quantités d'urine très diluée, due à une déficience en hormone antidiurétique ou à une insensibilité des reins à cette hormone

² **Hypercalcémie hypocalciurique familiale.** Maladie génétique bénigne, caractérisée par un taux de calcium élevé dans le sang et bas dans les urines

Stefano Marullo : unité 1016 Inserm/CNRS/Université de Paris

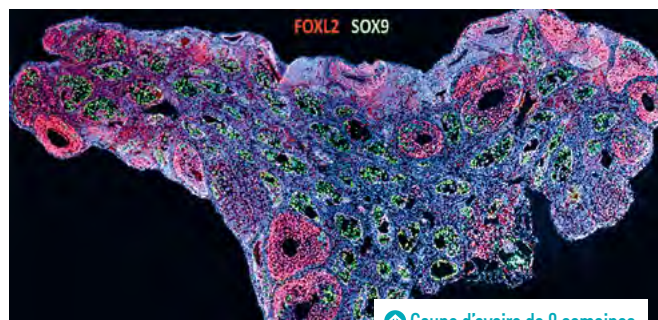
✎ K. Saha et al. *Cell Mol Life Sci.*, 27 septembre 2022, doi : 10.1007/s00118-022-04564-1

Reproduction

Ovaire ou testicule, à un gène près

Le maintien de l'identité sexuelle de l'ovaire adulte ne tient qu'à un fil, ou plutôt à une protéine. L'équipe de **Francis Poulat**, à l'Institut de génétique humaine de Montpellier, vient en effet de montrer que la protéine TRIM28 protège cet organe d'une reprogrammation en... glande masculine. Supprimez

le gène *TRIM28* dans l'ovaire de souris après leur naissance, et vous obtiendrez un pseudo-testicule. « *Certains poissons peuvent changer de sexe à l'âge adulte en fonction de facteurs environnementaux ou sociaux. Si ce mécanisme n'existe pas chez les mammifères, nous avons découvert que le maintien de l'identité ovarienne adulte est attribué à une seule protéine : TRIM28, explique le chercheur. Désormais, nous n'excluons pas la possibilité que des molécules de l'environnement ou des médicaments puissent altérer la fertilité de femmes en perturbant l'activité de la protéine TRIM28*



ⓘ Coupe d'ovaire de 8 semaines de souris mutante pour le gène *TRIM28*. Les follicules ovariens ovoïdes expriment encore la protéine FOXL2 (rouge), ceux de forme tubulaire expriment la protéine SOX9 (vert), typique des cellules testiculaires.

dans leurs ovaires. Une hypothèse que nous souhaitons tester », conclut-il. **A. R.**

Francis Poulat : UMR9002 CNRS/Université de Montpellier

✉ M. Rossitto et al. *Nat Commun.*, 29 juillet 2022 ; doi : 10.1038/s41467-022-32061-1

© Francis Poulat



© Charlotte Genestet/Oana Dumitrescu

ⓘ *Mycobacterium tuberculosis*

TUBERCULOSE

Variations génétiques et sévérité des symptômes

C'est en connaissant son ennemi qu'on peut mieux le combattre. Pour cette raison, le groupe d'**Oana Dumitrescu**, au Centre international de recherche en infectiologie de Lyon, s'est intéressé au génome de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose. Les chercheurs ont montré qu'elle peut présenter des variations génétiques corrélées à la sévérité de la maladie. Pour cela, ils ont catégorisé les patients d'une cohorte en fonction de la gravité de leurs symptômes. Puis, ils ont procédé à l'analyse génétique des bactéries présentes dans les différents groupes de patients. Ces analyses suggèrent que la présence de bactéries porteuses de mutations impliquées dans l'interaction entre le pathogène et son hôte est associée à des cas moins graves. Chez les cas plus sévères, plusieurs populations bactériennes coexistent, et les bactéries caractérisées par des mutations liées à des mécanismes de régulation, notamment sur le promoteur ❖ du gène *espR* qui régule le principal facteur de virulence de la bactérie, sont présentes en plus grand nombre. À terme, ces différentes associations seront utiles pour anticiper la sévérité des symptômes chez les personnes infectées. **B. S.**

❖ **Promoteur.** Séquence d'ADN fixant la protéine responsable du démarrage de la transcription d'un gène

Oana Dumitrescu : unité 1111 Inserm/CNRS/ENS de Lyon/Université Claude-Bernard - Lyon 1

✉ C. Genestet et al. *Int J Infect Dis.*, 21 octobre 2022 ; doi : 10.1016/j.ijid.2022.10.026

Régénération

Guider la connexion des neurones vers le bon endroit

ⓘ Le chiasma optique est la partie du cerveau où les deux nerfs optiques se croisent. La modulation des facteurs de guidage permet aux axones de croiser la ligne médiane.



© Julia Schaeffer/Norémie Vitalongue

En revanche, on ne sait pas encore faire en sorte que ces axones régénérés se connectent à l'endroit où ils devraient. Et lorsque ça n'est pas le cas, aucune récupération fonctionnelle n'est possible. Les équipes de **Stéphane Belin** et **Homaira Nawabi**, chercheurs Inserm à l'Institut des neurosciences de Grenoble, tentent donc de découvrir comment guider les prolongements des neurones vers leurs sites de connexion cibles. En travaillant au niveau du système visuel, ils ont notamment découvert que des molécules impliquées dans le guidage des axones lors de la formation du système nerveux sont toujours exprimées à l'âge adulte, en particulier après une détérioration des neurones. Des expériences réalisées ex vivo et in vivo indiquent que les neurones endommagés sont capables de répondre à ces signaux moléculaires. Les auteurs apportent ainsi la preuve de la faisabilité du guidage axonal lors de la régénération des neurones. **B. S.**

Stéphane Belin, Homaira Nawabi : unité 1216 Inserm/Université Grenoble Alpes, Grenoble Institut des neurosciences

✉ N. Vitalongue et al. *Nat Commun.*, 13 octobre 2022 ; doi : 10.1038/s41467-022-33799-4

On sait déjà induire la régénération de neurones qui ont subi des dégâts, telle une section, au niveau de leurs prolongements (les axones).

NUTRITION INFANTILE

Lait maternel
et préparations
pour nourrissons
ne font pas jeu égal

Les préparations pour nourrissons vendues dans le commerce ont pour objectif de se rapprocher le plus possible du lait maternel. Néanmoins, des différences subsistent. Une récente étude de l'Inserm suggère qu'elles induiraient des modifications fonctionnelles qui affectent l'axe microbiote-intestin-cerveau.

En France, seulement 21 % des bébés de 3 mois sont exclusivement allaités. D'où la nécessité de mettre au point des préparations infantiles qui miment au mieux cette alimentation. « Aujourd'hui le lait maternel et les préparations pour nourrissons se ressemblent de plus en plus, mais ces dernières sont cependant moins complexes. De plus, la composition du lait maternel évolue beaucoup au cours de la lactation, au fur et à mesure que le bébé grandit », explique **Isabelle Luron**, directrice de recherche à l'unité NuMeCan, à Rennes. C'est pourquoi son équipe, en collaboration avec l'unité Science et technologie du lait et de l'œuf, a analysé l'effet des deux modes d'alimentation sur le fonctionnement de l'axe microbiote-intestin-cerveau de porcelets. « Nous avons montré que plusieurs fonctions sont impactées, et que ces modifications sont associées à des changements au niveau de différentes régions cérébrales », résume Isabelle Luron. « Pour cela, nous avons constitué deux groupes de porcelets, l'un nourri au lait maternel humain, l'autre avec une préparation pour nourrissons. Nous avons ensuite observé le contenu de leur côlon et de leur

cerveau », décrit **Élise Charton**, qui a mené les travaux. D'abord, l'analyse du microbiote intestinal des animaux a révélé une diversité microbienne plus faible chez les porcelets nourris avec du lait maternel. Toutefois, des bactéries bénéfiques sont spécifiquement favorisées chez ces animaux. De plus, l'étude de l'expression d'une centaine de gènes impliqués dans des fonctions immunitaires, endocrines, barrières et dans le transport des nutriments a mis en lumière plusieurs différences entre les deux groupes de porcelets : « La fonction immunitaire semble en particulier boostée par la consommation de lait maternel, notamment grâce à une meilleure absorption des nutriments et d'antigènes au niveau du côlon, ce qui facilite la maturation du système immunitaire », rapporte Élise Charton. Au niveau cérébral, des modifications dans l'expression génétique ont également été observées : « Chez les porcelets nourris avec du lait de femmes, les gènes considérés étaient globalement moins exprimés au moment où nous les avons étudiés, ce qui traduit un profil développemental des fonctions cérébrales différent, ajoute Isabelle Luron. Et nos travaux indiquent que ces différences au niveau cérébral sont associées aux modifications fonctionnelles mesurées au niveau du côlon. » L'ensemble de ces résultats doit néanmoins être interprété avec précaution car il s'agit d'observations réalisées à un instant *t*. L'objectif final de ces travaux est notamment « de fournir des clés pour améliorer

encore la composition et la structure des préparations pour nourrissons, afin de réduire l'écart que nous avons observé à différents niveaux fonctionnels, indique **Amélie Deglaire**, enseignante-chercheuse à l'Institut Agro à Rennes, qui a co-dirigé les travaux. Mais il faut aussi tenir compte des contraintes des industriels, comme la sécurité sanitaire – ces produits reçoivent un traitement thermique qui détruit un grand nombre de bactéries –, ou les attentes des consommateurs, qui souhaitent des produits à conservation longue. »

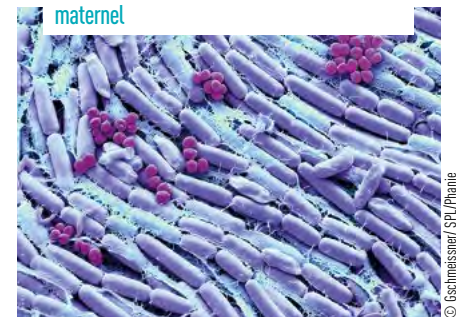
Bruno Scala

Isabelle Luron, Élise Charton : unité 1241 Inserm/INRAE/Université de Rennes 1, Nutrition métabolismes et cancer (NuMeCan)

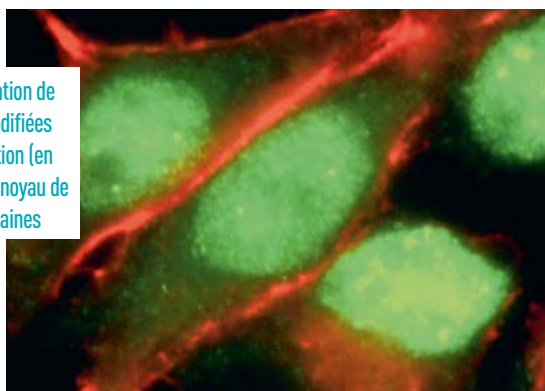
Amélie Deglaire : UMR 1253 INRAE /Institut agro, Science et technologie du lait et de l'œuf

É. Charton et al. *Frontiers in nutrition*, 21 septembre 2022 ; doi : 10.3389/fnut.2022.976042

↓ Mise en culture de bactéries prélevées dans l'intestin d'un nourrisson issues du lait maternel



➔ Accumulation de protéines modifiées par sumoylation (en vert) dans le noyau de cellules humaines



© David Ribet

Microbiote

Nos bactéries protègent notre intestin

L'intestin n'est jamais tranquille. Il subit régulièrement tout un tas d'attaques plus ou moins graves, notamment de la part de pathogènes. Or ces agressions provoquent une inflammation intestinale, qui peut parfois devenir chronique. L'équipe de **David Ribet**, à l'université de Rouen, a montré comment notre microbiote intestinal contribue à réduire cette réaction inflammatoire. Un processus biochimique qui intervient dans les cellules intestinales, la sumoylation, est au cœur de ce mécanisme. Il modifie certaines protéines pour changer leur fonction et permet ainsi, entre autres, de diminuer la réaction inflammatoire tout en préservant l'intégrité des tissus. Or cette sumoylation est favorisée par le microbiote : à partir des aliments que nous ingérons, des bactéries qui composent cette flore produisent des acides gras, dont certains augmentent la sumoylation de protéines localisées dans le noyau des cellules intestinales. Ce processus freine la réaction inflammatoire, et protège ainsi l'intestin sur le long terme. **B. S.**

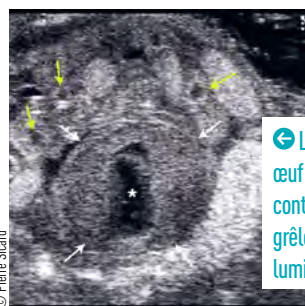
David Ribet : unité 1073 Inserm/Université de Rouen, Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau

🔗 C. Ezine et al. *Gut Microbes*, 17 août 2022 ; doi : 10.1080/19490976.2022.2108280

IMAGERIE

Quand l'embryon s'entraîne à digérer

La digestion repose en grande partie sur l'action de muscles du système digestif qui se contractent pour faire progresser le bol alimentaire. Cette motricité intestinale se met en place dès le stade embryonnaire, c'est-à-dire bien avant qu'elle soit sollicitée pour digérer quoi que ce soit. « Dès que les cellules musculaires du système digestif ont terminé leur différenciation, des contractions se produisent. Elles sont d'abord anarchiques, puis de plus en plus coordonnées au fur et



© Pierre Sicard

➔ L'échographie d'un embryon de poulet dans son œuf permet de visualiser la mise en place de la contraction du tube digestif (flèches jaunes : intestin grêle ; flèches blanches : estomac ; astérisque : lumière de l'estomac).

à mesure que les fibres musculaires s'organisent. C'est un peu comme un entraînement car, finalement, ces contractions sont tout à fait fonctionnelles au moment de la naissance », explique

Pascal de Santa Barbara, directeur de recherche Inserm à l'université de Montpellier. Son équipe a pu observer ce phénomène in vivo au cours du développement de l'embryon de poulet, grâce à l'utilisation d'une approche d'échographie haute définition adaptée. L'objectif était de valider cette méthode d'imagerie que l'équipe va maintenant pouvoir utiliser pour tester l'impact de mutations génétiques sur la mise en place de cette motricité digestive. **A. R.**

Pascal de Santa Barbara : unité 1046 Inserm/CNRS/Université de Montpellier, Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles (PhyMedExp)

🔗 P. Sicard et al. *Development*, 30 août 2022 ; doi : 10.1242/dev.200625

DIABÈTE DE TYPE 2

On sait comment le traitement marche

Le diabète de type 2 est une maladie qui se caractérise par un taux trop élevé de glucose dans le sang, et ce de manière chronique. En cause : une trop faible production d'insuline, une hormone qui régule la glycémie. Depuis quelques années, un traitement s'avère particulièrement efficace : l'administration d'analogues du GLP-1 (pour *glucagon-*

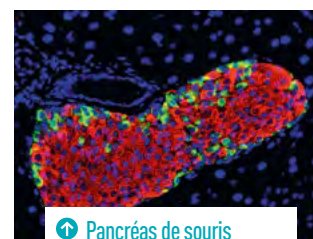
like peptide 1), par exemple celle d'exénatide. Sa fixation au récepteur membranaire de GLP-1 induit ainsi une hausse de la production d'insuline. L'équipe de **Jean-Sébastien Annicotte**, chercheur Inserm à l'institut Pasteur de Lille, a voulu en savoir plus sur ce mécanisme d'action. Ces scientifiques ont découvert le rôle clé

d'une protéine, E2F1. Celle-ci régule l'expression du gène des récepteurs à GLP-1.

Quand son action est inhibée, les récepteurs ne sont pas synthétisés et le médicament ne peut donc pas se fixer à la cellule. Il est alors inefficace et la production d'insuline est à nouveau pathologique. Ces travaux élargissent les connaissances sur le diabète de type 2 et offrent potentiellement une nouvelle voie thérapeutique, en particulier pour les patients qui répondent mal aux traitements actuels. **B. S.**

Jean-Sébastien Annicotte : unité 1167 Inserm/Institut Pasteur/Université de Lille/CHU de Lille, Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement

🔗 C. Bourrouh et al. *Cell reports*, 9 août 2022 ; doi : 10.1016/j.celrep.2022.111170



➔ Pancréas de souris montrant les cellules produisant de l'insuline (rouge), du glucagon (vert) et les noyaux des cellules (bleu)

© Jean-Sébastien Annicotte

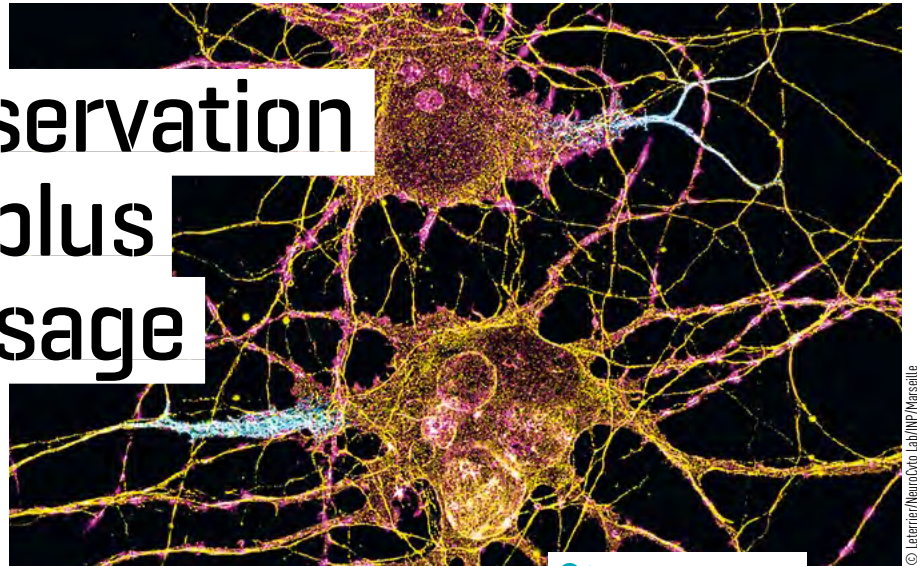
ÉPILEPSIE

Quand l'observation
ne permet plus
l'apprentissage

L'épilepsie est associée à des troubles de l'apprentissage et de la mémoire. À l'Institut de neurosciences des systèmes à Marseille, l'équipe de Christophe Bernard utilise un modèle animal pour les décrire et parvenir à mieux les résoudre.

Les rats épileptiques font preuve d'un manque criant de mémoire quand il s'agit d'effectuer une tâche apprise en observant un congénère entraîné pour la réaliser. Montrez-leur un rongeur trouver de la nourriture dans un labyrinthe, ils seront incapables de la dénicher la première fois qu'ils auront accès au labyrinthe. En comparaison, des animaux non épileptiques trouveront l'aliment directement après avoir observé comment s'y prend un autre rat. « *Les animaux épileptiques ne sont tout simplement pas capables d'apprendre une tâche par observation ! Et nous avons bien vérifié qu'il ne s'agit pas de problèmes de repérage dans l'espace ou encore de déficit olfactif* », explique **Christophe Bernard**, responsable de ces travaux à l'Institut de neurosciences des systèmes à Marseille. En langage scientifique, ces animaux sont atteints d'un trouble majeur de la mémoire observationnelle.

« *Il est bien documenté que les personnes épileptiques présentent souvent des troubles de mémoire et d'apprentissage. Cela concernerait près d'un tiers des malades. Mais ces troubles n'ont pas été étudiés de façon détaillée, en tenant compte des différentes composantes sensorielles ou mentales associées aux apprentissages*, souligne le chercheur. *L'originalité de notre*



↳ Corps cellulaire de neurone

© Leterrier/NeuroCyto Lab/INP/Marseille

travail est de s'être penché sur la mémoire observationnelle, principale source d'apprentissage qui nous accompagne tout au long de la vie. Elle est sollicitée dans l'enfance pour comprendre comment parler, lire, écrire, jouer d'un instrument, suivre un itinéraire, pratiquer un sport... À l'âge adulte, elle nous permet d'apprendre à exercer un nouveau métier, à cuisiner ou encore à bricoler. L'augmentation exponentielle des tutoriels vidéo en ligne, sur tous les sujets, montre bien l'importance de ce mode d'apprentissage ! L'observation est en permanence sollicitée pour apprendre de nouvelles tâches », insiste Christophe Bernard.

Les résultats de ce travail fondamental mené chez l'animal doivent évidemment

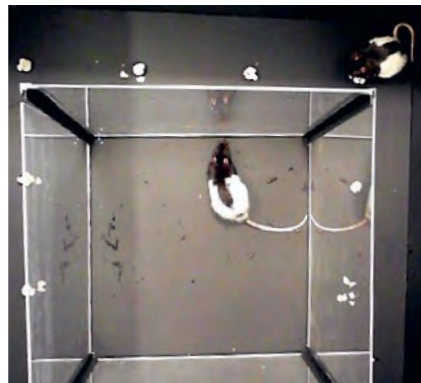
être confirmés chez l'humain. Mais ils ouvrent déjà de nouvelles perspectives de recherche : « *Bien que très importante, la mémoire observationnelle n'est pas la seule impliquée dans les apprentissages : il y a la mémoire mimétique, qui nous permet d'apprendre en copiant mécaniquement un geste ou une parole, la mémoire dirigée par des explications orales, la mémoire de nos propres expérimentations fondées sur la récompense ou l'échec... Or, dans notre expérience nous avons constaté qu'en laissant les rats épileptiques explorer le labyrinthe de façon répétée, ils finissent par trouver comment accéder à la nourriture. Ils présentent donc d'autres formes de mémoire fonctionnelles.* »

Comprendre quelles sont les capacités déficitaires et celles efficaces chez les patients épileptiques permettrait de les aider à mieux progresser. On sait par exemple qu'après un accident vasculaire cérébral (AVC), il est important de mobiliser certaines régions du cerveau pour compenser des pertes neuronales et faciliter la récupération. L'idée est de faire la même chose dans l'épilepsie : stimuler les formes d'apprentissage préservées pour compenser la perte des autres. « *Le chemin est encore long. Mais à terme, ces travaux pourraient apporter un vrai bénéfice aux patients* », conclut Christophe Bernard.

Aude Rambaud

Christophe Bernard : unité 1106 Inserm/Aix-Marseille Université, Institut de neurosciences des systèmes, équipe PhysioNet

↳ T. Doublet et al. *Epilepsia*, 5 octobre 2022 ; doi : 10.1111/epi.17421



© Thomas Doublet

↳ L'observateur épileptique, ici dans la boîte, regarde le démonstrateur qui va chercher la récompense cachée.

Équilibre hydrique

Des protéines concurrentes

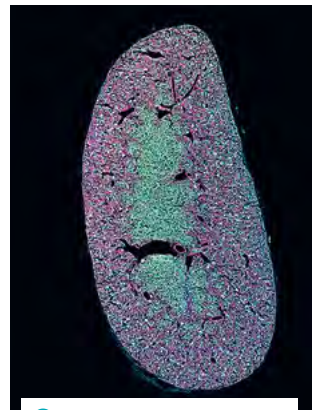
Dans le rein, sur la membrane des cellules principales du tube collecteur des urines, le récepteur V2R joue un rôle crucial : il régule l'équilibre hydrique de notre organisme. Pour entraîner un effet anti-diurétique, c'est-à-dire réduire la production d'urine, il doit interagir avec une hormone, la vasopressine, et se coupler à une protéine nommée Gs. Toutefois, une autre protéine, le bêta-arrestine, est connue pour réduire l'activation du V2R et inhiber la voie de signalisation associée à la protéine Gs. Grâce à la cryomicroscopie électronique, qui permet de visualiser des structures en trois dimensions, les équipes montpelliéraines de **Bernard Mouillac** et de **Sébastien Granier**, avec celle de **Patrick Bron**, ont relevé un défi technologique de taille : observer précisément les complexes moléculaires formés par V2R lorsqu'il est lié à la vasopressine et couplé à la bêta-arrestine ou à la protéine Gs. Les chercheurs ont ainsi découvert que la bêta-arrestine et la protéine Gs se fixent au même endroit sur V2R

et entrent donc en compétition. Ces découvertes sont capitales car des dysfonctionnements dans la régulation hormonale du V2R sont à l'origine de plusieurs troubles de l'équilibre hydrique (comme le diabète insipide ou l'incontinence urinaire). **B. S.**

Bernard Mouillac, Sébastien Granier : unité 1191 Inserm/CNRS/Université de Montpellier, Institut de génomique fonctionnelle

Patrick Bron : unité 1054 Inserm/CNRS/Université de Montpellier, Centre de biochimie structurale

J. Bous *et al.* *Science Advances*, 2 septembre 2022 ; doi : 10.1126/sciadv.abo7761

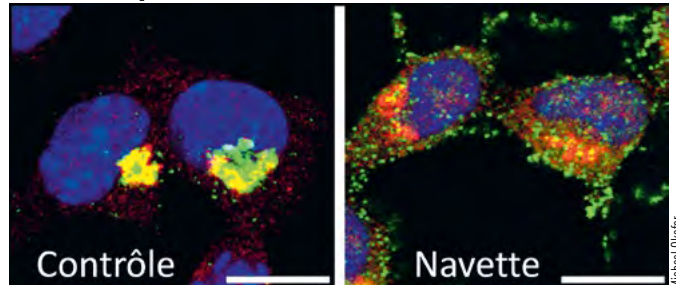


↑ Coupe d'un rein de souris : médullaire (vert au centre), noyaux (bleu), membranes cellulaires (vert), actine (rouge)

© K. Macdonald/Univ. Aberdeen - CC BY 4.0

ALZHEIMER

Remettre le cuivre à sa place



↑ Biodisponibilité du cuivre dans un modèle neuronal après traitement avec une navette pour le cuivre. Le transporteur du cuivre (vert) passe de l'appareil de Golgi (rouge) vers des vésicules proches de la membrane cellulaire.

© Michael Okafor

La lutte contre la maladie d'Alzheimer piétine. À Strasbourg, l'équipe de **Nicolas Vitale** propose de s'attaquer à cet Everest par le versant cuivre. « Chez les malades, ce métal s'accumule sur les plaques amyloïdes, toxiques pour le cerveau. Le cuivre les stabilise et provoque la production de substances délétères pour les neurones. À l'inverse, ces derniers sont appauvris en cuivre, nécessaire à de nombreux processus », explique-t-il. Pour rétablir un équilibre normal, son équipe a développé un transporteur, capable d'arracher le cuivre des plaques amyloïdes et de le faire rentrer dans les cellules. « Il montre une bonne efficacité dans des cultures cellulaires mais il faut confirmer son effet sur des coupes de cerveau dans lesquelles une organisation plus complexe est préservée. Il faudra aussi l'améliorer de sorte qu'il puisse franchir la barrière hématoencéphalique pour agir spécifiquement dans le cerveau humain, en espérant un bénéfice pour les patients », prévoit-il. **A. R.**

↑ **Barrière hématoencéphalique.** Barrière physiologique entre la circulation sanguine et le système nerveux central

Nicolas Vitale : UPR 3212 CNRS, Institut des neurosciences cellulaires intégratives

M. Okafor *et al.* *Chem Sci*, 21 septembre 2022 ; doi : 10.1039/D2SC02593K

QUESACO

Pré-éclampsie

Maladie qui affecte 2 à 8 % des femmes enceintes, la pré-éclampsie se traduit par une hypertension artérielle et l'apparition de protéines dans les urines et induit des anomalies cardiovasculaires chez la mère, ainsi qu'un retard de croissance du fœtus une fois sur trois. Dans les cas sévères (10 %), la seule façon de sauver la patiente consiste à extraire le placenta et le fœtus, parfois avant que la viabilité du nouveau-né soit assurée. Il est donc primordial d'être en mesure de prolonger la grossesse le plus longtemps possible pour éviter une trop grande prématurité. La prise préventive d'aspirine à faible dose, pour les patientes à risque, a un effet démontré uniquement avant la 16^e semaine de grossesse, soit avant l'apparition de symptômes, ce qui limite son utilisation. L'équipe de **Daniel Vaiman**, à l'institut Cochin, en collaboration avec des équipes du CNRS, de l'institut

Pasteur et du Mississipi, a donc étudié, sur des modèles pré-éclamptiques de souris et de rates, la production de monoxyde d'azote, qui dilate les vaisseaux sanguins du placenta, ici défaillants. Les chercheurs ont découvert que sa modulation par le BH4 (tétrahydrobioptérine), une molécule qui contribue en cascade à la synthèse du monoxyde d'azote, restaurait un fonctionnement placentaire normal. Ce traitement rétablit ainsi le poids fœtal et corrige chez les mères les défauts artériels et cardiovasculaires ainsi que la concentration de protéines dans les urines. C'est donc une nouvelle piste thérapeutique qu'il faut désormais valider par des études cliniques, en association avec l'effet préventif de l'aspirine. **A. M.**

Daniel Vaiman : unité 1016 Inserm/CNRS Université Paris-Cité, institut Cochin, équipe Des gamètes à la naissance : génomique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction

L. Chatre *et al.* *Redox Biol.*, 30 juillet 2022 ; doi : 10.1016/j.redox.2022.102406

MALADIES DU CŒUR

Une simple prise
de sang pour prévenir
la mort subite

Loin d'être rares, les maladies cardiaques génétiques peuvent provoquer une mort subite. Depuis quelques décennies, la prise en charge des patients atteints de ces pathologies s'est nettement améliorée grâce à une approche en plein développement : la cardiogénétique. Précisions.

Selon la Fondation Cœur & Recherche, chaque année en France, environ 60 000 adultes apparemment en bonne santé décèdent brutalement d'un arrêt cardiaque. Chez les moins de 45 ans, cet accident découle souvent de maladies cardiaques d'origine génétique, non détectées. Repérer ces pathologies le plus tôt possible est donc vital. C'est justement l'objectif de la cardiogénétique ! « En plein essor, cette approche a considérablement augmenté



© MedImage/SPL/Phanie

↑ Dans la cardiomyopathie hypertrophique, la paroi du muscle cardiaque présente un épaississement anormal.

les chances de survie de nombreux patients », souligne Philippe Chevalier, cardiologue à l'hôpital Louis-Pradel de Lyon.

Les maladies cardiaques génétiques forment un large groupe hétérogène qui comprend pas moins d'une vingtaine de pathologies. Elles sont classées en deux sous-groupes : les cardiomyopathies, où le muscle cardiaque (myocarde) présente des défauts anatomiques (cardiomyopathies hypertrophique, dilatée, ventriculaire droite arythmogène...) et les « syndromes d'arythmie », où le cœur est structurellement normal mais bat trop lentement, trop rapidement ou de façon irrégulière (syndromes de Brugada, du QT long ou du QT court...).

Bien que qualifiées de « rares », ces maladies touchent tout de même plusieurs dizaines de milliers de personnes en France. Par exemple, à elle seule, la cardiomyopathie hypertrophique concerne 1 personne sur 500, soit environ 135 000 Français, selon Orphanet, le portail d'information sur les maladies rares.

Alors que les pathologies cardiaques « classiques » sont souvent favorisées par certains modes de vie (alimentation déséquilibrée, tabagisme, sédentarité...), les

maladies cardiaques génétiques découlent d'anomalies (ou « mutations ») au niveau de certains gènes clés, impliqués dans la fabrication de protéines indispensables au bon fonctionnement du cœur, comme la myosine, l'alpha-actinine 2 ou les protéines des canaux ioniques.

Un jeune domaine plein
d'avenir

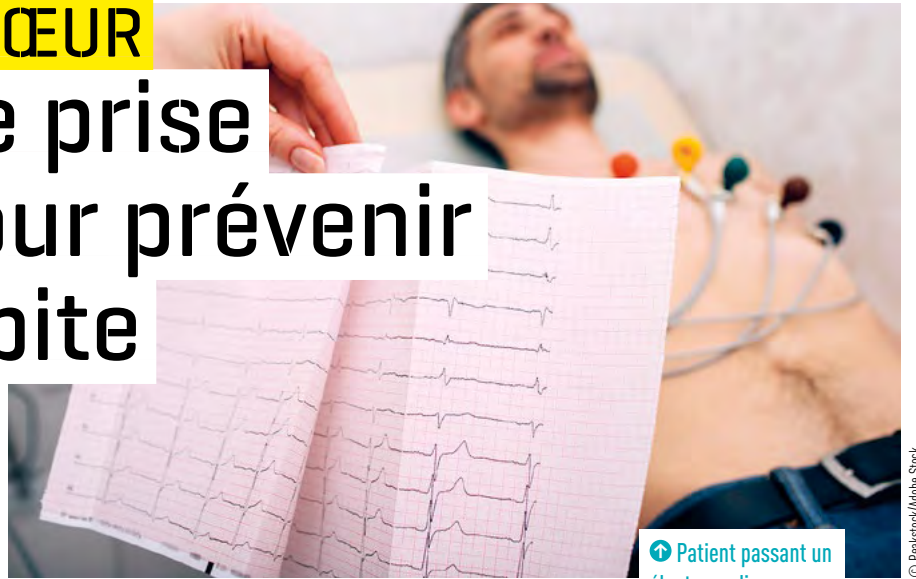
Née au début des années 1990 et en plein essor depuis le début des années 2010, la cardiogénétique vise à dépister précocement ces mutations et à traiter le patient de façon adaptée. « Comme l'oncogénétique – dédiée elle, à l'étude des facteurs génétiques favorisant les cancers – cette approche vise à faire de la médecine de précision, personnalisée aux mutations en cause pour chaque patient »,

précise Philippe Chevalier.

En France, l'activité de ce domaine est organisée au niveau national autour de la filière de santé Cardiogen, coordon-

Philippe Chevalier : unité 1315 Inserm/CNRS/Université Claude-Bernard Lyon 1, institut NeuroMyoGène, unité Architecture du noyau et du cytosquelette musculaire

Philippe Charron : unité 1166 Inserm/Sorbonne Université, Unité de recherche sur les maladies cardiovasculaires du métabolisme et de la nutrition



↑ Patient passant un électrocardiogramme

© Praxistock/Adobe Stock

née par **Philippe Charron** à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Outre ce centre et l'hôpital Louis-Pradel à Lyon, huit autres offrent désormais une consultation de cardiogénétique (les hôpitaux Necker et Georges-Pompidou à Paris, les CHU de Nantes, Bordeaux, Grenoble...). Les équipes de cardiogénétique de ces centres se réunissent régulièrement, dans le but d'homogénéiser leurs pratiques.

Dans les faits, la cardiogénétique implique une collaboration étroite entre des cardiologues et des biologistes. À Lyon, les patients sont reçus par Philippe Chevalier qui, après un examen clinique et une analyse des résultats de divers autres examens possibles (électrocardiogrammes spécialisés, imagerie cardiaque...), établit un diagnostic. Puis l'équipe de **Gilles Millat**, responsable du laboratoire de cardiogénétique des Hospices civils de Lyon, tente de valider génétiquement ce diagnostic. « *Concrètement, nous extrayons l'ADN du patient à partir d'un échantillon de sang et le séquençons. Puis à l'aide de logiciels de bioinformatique, nous procédons à une analyse ciblée d'un panel de plus de 100 gènes connus pour être impliqués dans la pathologie soupçonnée* », détaille Gilles Millat. Finalement,

« Si le résultat du test génétique confirme le diagnostic du cardiologue, celui-ci prescrit un traitement adapté »

si le résultat du test génétique confirme le diagnostic du cardiologue, celui-ci prescrit un traitement adapté : « *une modification du mode de vie, un traitement médicamenteux ou non (pacemaker, défibrillateur), et/ou la mise en place d'une surveillance médicale régulière* », détaille le médecin. Enfin, l'équipe propose également des tests génétiques aux proches du patient (mère, père, frères et sœurs ou enfants).

L'efficacité de cette approche ? Comme l'ont montré, entre autres, des travaux publiés en 2021 par l'équipe de Gilles Millat, qui ont porté sur 4 185 patients, les tests génétiques permettent aujourd'hui d'identifier de façon quasiment certaine les mutations génétiques en cause, dans 30 à 40 % des cas. « *À l'avenir, observe le biochimiste, ce taux pourrait significativement augmenter grâce à des recherches en cours, qui visent à confirmer ou à infirmer l'implication de certaines mutations dont le rôle dans certaines maladies cardiaques génétiques demeure incertain.* »

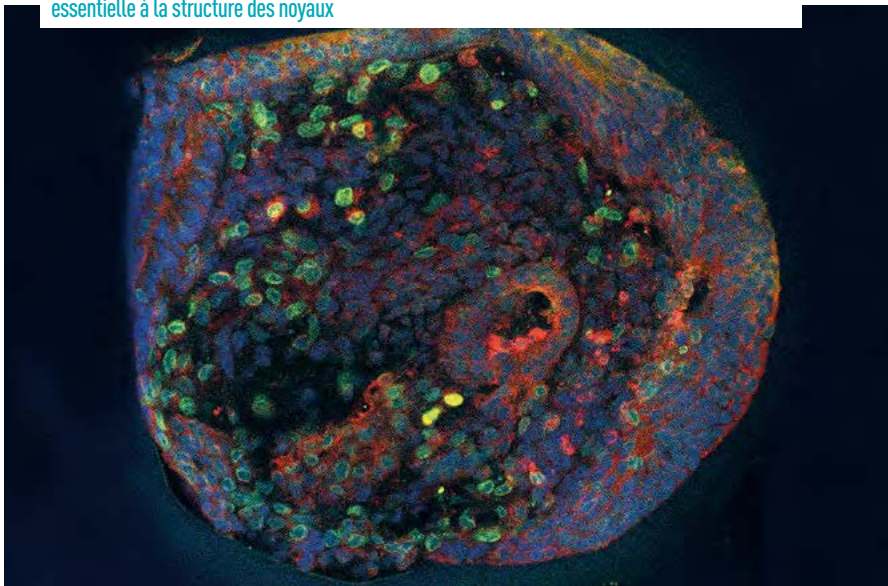
Les organoïdes à la rescousse

Cet effort de recherche mobilise notamment l'équipe de **Vincent Gache**, chercheur

Inserm à l'institut NeuroMyoGène de Lyon, qui travaille en collaboration avec les groupes de Gilles Millat et de Philippe Chevalier. « *Nous créons des organoïdes de cœur, à partir de cellules sanguines du patient ou de cellules souches dans lesquelles nous introduisons les mutations suspectes grâce à des techniques d'édition du génome. La comparaison et l'analyse de ces différents organoïdes permet de quantifier les impacts des mutations sur le fonctionnement de ces "mini-cœurs" et ainsi, de valider si ces mutations induisent les troubles constatés. De plus, point important, ces organoïdes nous permettent également de tester de nouvelles molécules médicamenteuses* », explique le biologiste cellulaire, qui décrit précisément la démarche de son équipe dans un article publié en 2021.

Boudée à ses débuts par beaucoup de cardiologues qui ne croyaient pas en son efficacité, la cardiogénétique s'impose désormais de plus en plus. « *Dans notre service, près de 2 000 patients bénéficient désormais de tests génétiques chaque année, contre une centaine en 2010* », indique Philippe Chevalier. Dans les années à venir, cette tendance à la hausse pourrait s'amplifier. Car outre les maladies cardiaques génétiques « rares » susmentionnées, la cardiogénétique pourrait concerner d'autres pathologies cardiaques beaucoup plus fréquentes. Dont notamment l'infarctus du myocarde, lié à l'obstruction d'une artère irriguant le cœur, et qui touche environ 80 000 Français chaque année, selon l'Assurance maladie. En effet, « *l'existence de "familles à infarctus", où le risque d'être touché par ce trouble est plus élevé que chez la moyenne des gens, laisse penser que ces cas sont favorisés par une combinaison de multiples mutations génétiques qui, indépendamment, ont chacune des effets minuscules mais qui, combinées, augmenteraient significativement le risque d'infarctus du myocarde* », éclaire Philippe Chevalier. De quoi sauver encore plus de vies ? **Kheira Bettayeb**

⬇️ **Organoïde de cœur** : en bleu, les noyaux cellulaires, en vert, la lamine, une protéine fibreuse essentielle à la structure des noyaux



Gilles Millat, Vincent Gache : unité 1315 Inserm/CNRS/Université Claude-Bernard Lyon 1

⌘ A. Moreau et al. *Clin Transl Med.*, 26 février 2021 ; doi : 10.1002/ctm2.319

⌘ A. Janin et al. *Mol Diagn Ther.*, 5 mai 2021 ; doi : 10.1007/s40291-021-00530-w

17%

Pour la première fois de son histoire, l'enquête nationale périnatale (ENP) s'est intéressée aux deux mois qui suivent l'accouchement. Depuis une trentaine d'années, tous les 5-6 ans, cette enquête dirigée par l'Équipe de recherche en épidémiologie obstétricale périnatale et pédiatrique de l'Inserm (EPOPé) fait un état des lieux des conditions de naissance en France*. Réalisée en mars 2021, cette édition a permis un recueil de données sur 13 631 naissances auprès de 13 404 femmes. Avec la particularité d'avoir été menée au cœur de la pandémie de Covid-19, elle a mis au jour un nouvel indicateur : celui de la dépression post-partum. Ainsi, ce sont près de 17 % des femmes qui en présentent les symptômes deux mois après la naissance de leur bébé. Une donnée importante dans la mesure où l'on sait qu'un dépistage des troubles psychiques en période périnatale ainsi qu'un accompagnement et une prise en charge, quel que soit le niveau de sévérité, sont essentiels pour infléchir les conséquences pour les mères et leurs enfants. Comme pour les précédentes enquêtes, les données de l'ENP 2021 vont être exploitées par les chercheurs et permettront d'orienter les futures politiques de santé publique.

M.-C. F.

*Voir *Magazine de l'Inserm* n° 49, À la Une « ENP. La santé des mères et de leurs nouveau-nés à l'étude », p.4-5

EPOPé : unité 1153 Inserm/Université Paris-Cité/INRAE, Centre de recherche en épidémiologie et statistiques

enp.inserm.fr

Santé cardiovasculaire

L'impact du carbone suie à la trace

Le carbone suie fait partie des particules fines émises lors de la combustion d'énergie fossile. Parce qu'il peut pénétrer profondément dans l'appareil respiratoire puis dans la circulation sanguine, son impact sur la santé cardiovasculaire est pressenti. Et si des liens entre l'exposition au carbone suie et une augmentation de pression artérielle sont suspectés, les données jusque-là disponibles étaient discordantes, notamment parce que le niveau d'exposition au carbone suie est souvent évalué à partir de mesures de la qualité de l'air distant. L'étude *MobiliSense*, conduite par l'équipe de **Basile Chaix**, directeur de recherche Inserm à l'Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique à Paris, vient de lever cette ambiguïté : durant plusieurs jours, elle a équipé 245 franciliens de capteurs portables qui mesurent plusieurs paramètres en temps réel, dont la pression artérielle et le



⬇ Le carbone suie, un type de particules fines, est émis par le trafic automobile.

niveau de carbone suie atmosphérique à proximité du visage. Cet appareillage inédit a permis de confirmer l'augmentation brusque et transitoire de la pression artérielle dans les quelques minutes qui suivent le début de l'exposition au polluant. L'impact à moyen terme de la répétition de ce phénomène sur le système cardiovasculaire est maintenant à l'étude. **C. G.**

Basile Chaix : unité 1136 Inserm/Sorbonne Université, IPLESP, équipe Environnement, mobilité et santé

📄 S. Bista *et al. Sci Total Environ.*, 20 juillet 2022 ; doi : 10.1016/j.scitotenv.2022.157350

SANTÉ MENTALE

La solitude perçue favorise les pensées suicidaires

⬇ La cohorte Confins étudie l'impact de la pandémie de Covid-19 sur la société.



La santé mentale de la population a été très éprouvée par la pandémie de Covid-19, et en particulier celle des étudiants. L'étude *Confins* menée par **Mélissa Macalli** entre mars 2020 et janvier 2021 auprès de 2 000 étudiants le confirme. Durant cette période, le risque d'avoir des pensées suicidaires a été quatre fois plus élevé parmi les étudiants qui avaient un sentiment fort de solitude, quelle que soit la fréquence de leurs interactions sociales par téléphone ou via les réseaux sociaux. En outre, la solitude

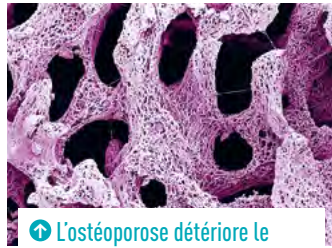
était fortement associée aux pensées suicidaires, indépendamment de la présence de symptômes de dépression. Aussi l'évaluation du risque suicidaire devrait-elle inclure celle du sentiment de solitude. Le cas échéant, des approches de prévention ciblée pourraient être proposées si de nouveaux confinements devaient être nécessaires. **C. G.**

Mélissa Macalli : unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux, Bordeaux population health research center

📄 M. Macalli *et al. Sci rep.*, 7 octobre 2022 ; doi : 10.1038/s41598-022-21288-z

OSTÉOPOROSE

Prévenir les fractures réduirait la facture



↑ L'ostéoporose détériore le tissu spongieux de l'os.

©David Gregory & Debbie Marshall

Selon une analyse réalisée à partir du Système national des données de santé, 360 000 personnes ont été hospitalisées pour des fractures sévères liées à l'ostéoporose entre 2009 et 2014. Cette étude à laquelle **trois équipes Inserm** ont participé indique en outre que, dans l'année suivant un tel évènement, le coût de la prise en charge associée s'élève à 18 000 euros par patient, soit plus d'1,2 milliard d'euros par an au total. Près de la moitié de ces dépenses correspondent à des hospitalisations liées à la fracture ou à une « refracture », puis à des soins de réhabilitation, de physiothérapie, des visites médicales ou des analyses biologiques. Les dépenses dédiées à des examens radiologiques (ostéodensitométrie) et au traitement de l'ostéoporose sont minoritaires : les médicaments ne représentent que 135 euros par patient la première année et encore moins par la suite, alors qu'ils sont reconnus comme efficaces pour réduire le risque de refracture. Le suivi de cette cohorte sur 8 ans montre aussi que, si les coûts diminuent au fil des ans, ils restent largement liés à la survenue de nouvelles fractures. Des chiffres inédits qui invitent à renforcer les mesures de prévention des fractures chez les patients atteints d'ostéoporose. **C. G.**

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

Santé ingénierie biologie Saint-Étienne : unité 1059 Inserm/Mines ParisTech/Université Jean-Monnet - Saint-Étienne

Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique : unité 1136 Inserm/Sorbonne Université

↑ T. Thomas et al. *J Bone Miner Res.*, 6 octobre 2022 ; doi : 10.1002/jbmr.4720

Pollution

Les retardateurs de flamme contaminent dès la vie fœtale

Présents dans de nombreux objets manufacturés et retrouvés dans notre environnement (habitat, alimentation...) où ils peuvent perdurer, les retardateurs de flamme sont des substances potentiellement délétères. Dans quelle mesure les jeunes enfants y sont-ils exposés ? Grâce au suivi au long cours de femmes enceintes recrutées en 2011 et à leur enfant une fois né, la cohorte nationale Elfe [qui inclut plus de 18 000 enfants nés en France métropolitaine en 2011, soit 1 enfant sur 50 parmi cette génération, ndlr.] a permis d'évaluer l'ampleur de l'exposition pré- et post-natale des jeunes Français à ces contaminants. Ses investigateurs, coordonnés par **Philippe Glorennec** à l'Institut de recherche en santé, environnement et travail, à Rennes, ont prélevé des échantillons biologiques chez les mères au moment de leur recrutement, puis chez les enfants à l'âge de 3 ans et demi.

Ils y ont recherché la présence de 15 retardateurs de flamme phosphorés parmi les plus couramment utilisés. Il est ainsi apparu qu'au moins 20 % des enfants avaient été exposés à 9 d'entre eux au cours leur vie fœtale et/ou dans leurs premières années de vie, et cela à des concentrations parfois élevées. Les conséquences sur leur neurodéveloppement sont en cours d'étude. **C. G.**

↑ **Elfe.** L'étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe) permet de suivre l'histoire d'enfants, de leur naissance à l'âge adulte.

Philippe Glorennec : unité 1085 Inserm/Université de Rennes 1/École des hautes études en santé publique

↑ Z. Chupeau et al. *Environ Int.*, 26 juillet 2022 ; doi : 10.1016/j.envint.2022.107435



↑ Les retardateurs de flamme sont fréquents dans le mobilier.

©Marvent / Adobe Stock

Neurocognition

Des jeux vidéo pour soigner la schizophrénie ?



©Estelle Köning

Pour gagner dans un jeu vidéo d'action, un joueur doit réagir aussi vite que possible à l'apparition d'une cible, souvent un ennemi. Il développe progressivement une meilleure réactivité, mais les mécanismes neurocognitifs sous-jacents ne sont pas clairs. Pour les identifier, des **gamers** et des

↑ Les jeux vidéos développent les mécanismes temporels implicites.

non-joueurs ont été évalués par l'équipe d'**Anne Giersch**, au cours d'un jeu de réalité virtuelle : ils devaient réagir à l'apparition d'une cible qui surgissait dans un délai variable après un signal d'avertissement. Dans la moitié des cas, un indice explicite indiquait quand la cible apparaîtrait après le signal. Dans l'autre moitié, le délai d'apparition de la cible n'était pas prévisible. Ces tests ont montré que les **gamers** réagissent plus vite que les autres, notamment en l'absence d'indice. Cette capacité dépend de mécanismes de préparation dits implicites,

c'est-à-dire non intentionnels et automatiques. Elle s'oppose aux mécanismes neurocognitifs explicites, qui consistent à se préparer consciemment à réagir à un moment précis. Ces résultats pourraient aider à proposer des jeux vidéo adaptés (*serious games*) dans la réhabilitation de maladies comme la schizophrénie, qui est associée à une perturbation des mécanismes temporels implicites. **C. G.**

Anne Giersch : unité 1114 Inserm/Université de Strasbourg, Neuropsychologie cognitive et physiopathologie de la schizophrénie

↑ F. Foerster et al. *Commun Biol.*, 11 octobre 2022 ; doi : 10.1038/s42003-022-04033-0

OBÉSITÉ

Un « pschitt »
pour leurrer
le cerveau
et l'intestin

Garder le plaisir du gras sans les calories qui vont avec. Tel est l'objectif du spray mis au point par Naim Khan, spécialiste de l'obésité à l'université de Bourgogne, et développé par la start-up EktaH, pour aider les personnes en surpoids ou obèses à mieux s'alimenter.



© Schramm/Adobe Stock

« Selon l'Organisation mondiale de la santé, plus de 1,9 milliard de personnes – adultes et enfants – dans le monde sont en surpoids[❖] ou obèses[❖]. Et en France, d'après une étude de la Ligue contre l'obésité, si on ne réagit pas, en 2030, un Français sur trois sera obèse ! souligne Naim Khan, responsable de l'équipe Inserm Physiologie de la nutrition et toxicologie (Nutox) à l'université de Bourgogne de Dijon. Or, l'obésité est responsable de pathologies diverses : hypertension artérielle, arthrose, diabète de type 2... C'est donc une catastrophe mondiale pour la santé. » Un fléau contre lequel le chercheur se propose de lutter grâce à un simple « pschitt » sur la langue. Le principe de ce spray : flatter les papilles avec un faux lipide qui leurre le cerveau et l'intestin. L'origine de ces travaux vient de la démonstration, en 2005, par l'équipe Physiologie de la nutrition alors dirigée par Philippe Besnard et dans laquelle Naim Khan vient d'arriver, que les papilles de la langue des souris et des rats – grands amateurs de gras –

est dotée d'un « détecteur » gustatif des lipides, le récepteur CD36. Ainsi, lorsque les chercheurs suppriment le gène correspondant chez les animaux, ces derniers se désintéressent de leur saveur favorite. « La surconsommation d'aliments riches en graisse contribue largement à l'obésité, rappelle Naim Khan. J'ai donc vu dans ces travaux le moyen d'étudier les mécanismes de ce fléau sanitaire pour y apporter une solution. » Le chercheur a dès lors mené une véritable enquête, alimentée par ses propres études et celles d'équipes du monde entier.

Comprendre le goût du gras...

Certes, les adultes et les enfants obèses sont plus attirés par les aliments gras que les minces, mais « il ne faut pas qu'ils culpabilisent », souligne Naim Khan. Ces personnes présentent une faible sensibilité aux lipides alimentaires. De fait, l'équipe bourguignonne a remarqué que les enfants obèses ont un seuil de détection des lipides élevé qui s'accompagne d'une consommation accrue d'aliments gras. C'est en quelque

sorte comme s'ils devaient manger plus gras que les enfants non obèses pour obtenir les mêmes sensations. Or, chez les personnes obèses – adultes et enfants –, l'équipe a observé la fréquence élevée d'une version mutée du gène CD36, et des modifications épigé-

❖ **Personne en surpoids.** Personne dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 25

❖ **Personne obèse.** Personne dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30

Naim Khan, Philippe Besnard : unité 1231 Inserm/ Université de Bourgogne, Lipides, nutrition, cancer

🔗 Ligue contre l'obésité. *Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité*, juin 2021

🔗 F. Laugerette *et al. J Clin Invest.*, novembre 2005 ; doi : 10.1172/JCI25299

🔗 A. Drownowski *et al. Physiol Behav.*, octobre 1985 ; doi : 10.1016/0031-9384(85)90150-7

🔗 A. Sayed *et al. Int J Obes (Lond.)*, 17 février 2015 ; doi : 10.1038/ijo.2015.20

🔗 I. Mrizak *et al. Br J Nutr.*, 30 mars 2015 ; doi : 10.1017/S0007114515000343

🔗 J. Plesnik *et al. Br J Nutr.*, 15 février 2018 ; doi : 10.1017/S0007114517003981

🔗 H. Daoudi *et al. Nutrients*, 4 novembre 2015 ; doi : 10.3390/nu7115455

🔗 M. Berrichi *et al. J Clin Med.*, 23 juin 2020 ; doi : 10.3390/jcm9061956

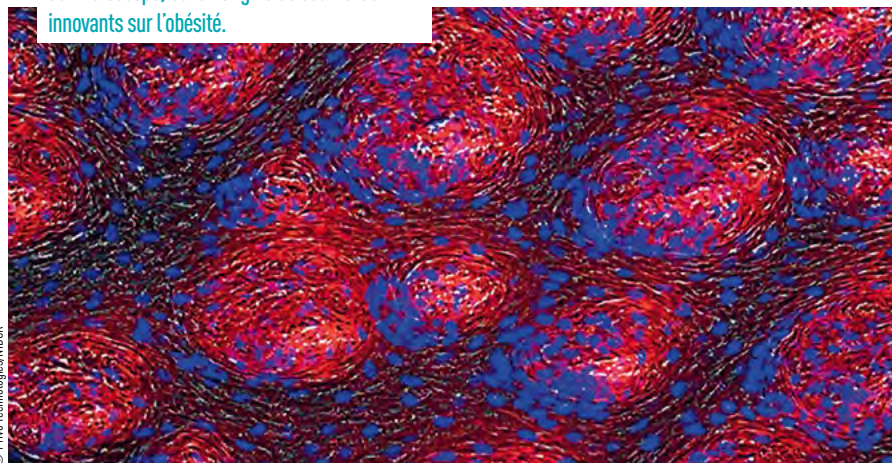
nétiques ; c'est-à-dire que le code génétique reste inchangé, mais de petites molécules chimiques se fixent dessus. Dans les deux cas, l'expression du gène est moindre. Enfin, diverses études ont permis d'identifier un autre récepteur, GPR120 (pour *G-Protein Coupled Receptor 120*), qui a une action complémentaire à CD36 pour la perception du gras.

Ces travaux ont permis de décrypter ce qu'il se passe quand un individu mange des lipides. « *Chez une personne mince, à l'approche d'un repas, les récepteurs CD36 s'expriment fortement. Quand les lipides se fixent dessus, des messages sont transmis au cerveau. Cela active les circuits de la récompense, mais aussi informe l'intestin, qui libère des messagers anorexigènes* [des coupe-faim, ndlr.], explique Naim Khan. *Puis très vite, les CD36 disparaissent, tandis que les GPR120 se mettent en place. Stimulés par les lipides, ils vont moduler la satiété.* » Mais chez la majorité des personnes obèses, il y a moins de CD36. Donc pour obtenir le même plaisir et la libération des coupe-faim, il leur faudra ingérer de plus grandes quantités de lipides. Et, plus elles mangent gras, plus l'expression des CD36 est perturbée.

... pour créer de faux lipides !

Ce mécanisme établi, Naim Khan et son équipe ont synthétisé, en 2019, des leurres anti-obésité. « *En se fixant*

⬇ La mise en évidence du récepteur lipidique CD36 au niveau des papilles gustatives (ici vues au microscope) est à l'origine de ces travaux innovants sur l'obésité.



⬆ Naim Khan dans son laboratoire dédié à la physiologie de la nutrition et à la toxicologie

sur les récepteurs CD36 et GPR120, ces molécules, plus puissantes que les lipides alimentaires mais non caloriques, engendrent le même plaisir, et favorisent la libération des messagers anorexigènes et de la satiété, explique le chercheur. *Grâce à elles, les obèses pourront manger de tout, y compris des aliments gras, mais ce sera en quantité raisonnable, et ils perdront ainsi du poids. De plus, nos faux lipides ne fonctionnent pas chez les gens non obèses.* » Au vu de ce potentiel, deux brevets ont été déposés. Puis Naim Khan et

« Ces molécules, plus puissantes que les lipides alimentaires mais non caloriques, engendrent le même plaisir »

Xavier Boidevezi, expert marketing dans le domaine de la FoodTech, ont créé en 2021 la start-up EktaH, afin de développer ces leurres. Cette année, une première étude a débuté chez 30 volontaires non obèses à Nantes. Si le produit est sûr, il sera évalué chez des personnes obèses. Il faudra alors déterminer la dose à administrer et à quel rythme l'utiliser : pen-

dant combien de jours, de fois dans l'année... « *Nous espérons donc que notre spray sera disponible pour tous d'ici quatre à cinq ans* », conclut le chercheur, qui n'a pas encore dit son dernier mot en matière d'obésité. Des enfants non obèses sont en effet porteurs de la mutation délétère de *CD36*, ce qui soulève deux questions auxquelles il souhaite répondre. Vont-ils devenir obèses ? Et surtout, peut-on les dépister très tôt afin de les aider à adopter un comportement alimentaire adapté ? Traiter l'obésité, c'est bien, mais la prévenir serait encore mieux.

Françoise Dupuy Maury



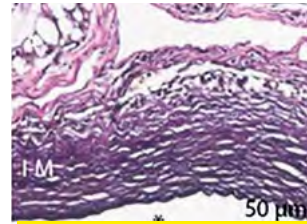
AUSTRALIE

MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

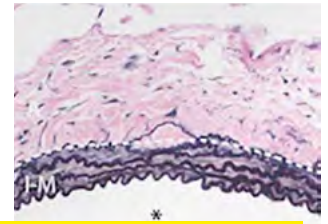
Un greffon vasculaire évolutif

Infarctus du myocarde, accidents, malformations artérielles... de multiples situations nécessitent une greffe de vaisseaux sanguins. Des chercheurs de l'université de Sydney

ont mis au point un tube capable d'imiter les vaisseaux grâce à deux biomatériaux : des fibres de tropoélastine empaquetées dans une matrice élastique. Huit semaines après implantation de ce vaisseau artificiel au niveau de l'aorte abdominale d'une souris, ils ont observé un développement de cellules et de matrices extracellulaires se rapprochant de la structure des artères natives. À huit mois, des fibres matures sont apparues et la néoartère fonctionnait



↑ Matrice extracellulaire et composants cellulaires de l'aorte abdominale de souris (à gauche) et des greffons à 8 mois (à droite)



comme une aorte naturelle et saine. Prochaine étape : s'assurer que les propriétés mécaniques du greffon régénéré soient les mêmes que celles d'une artère native.

↑↑ **Matrice extracellulaire.** Structure composée de macromolécules remplissant les espaces entre les cellules qui facilite leur organisation en tissus

↳ Z. Wang *et al. Adv Mater.*, 19 septembre 2022 ; doi : 10.1002/adma.202205614

© 2022, Brian S. Hawlett *et al. Advanced Materials* published by Wiley-VCH GmbH



SUÈDE

CÉCITÉ

Un implant cornéen à base de cellules de peau de cochon

Le kératocône, responsable d'une déformation de la cornée, est une maladie dégénérative qui touche plus de 12 millions de personnes dans le monde. Actuellement, seul un patient sur 70 reçoit une greffe de cornée humaine. Dernièrement, des chercheurs de l'université de Linköping et de l'institut de recherche LinkoCare Life Sciences AB ont implanté, chez une vingtaine de patients atteints de kératocône avancé, de la cornée fabriquée à partir de collagène hautement purifié de peau de cochon, sans enlever le tissu existant ni utiliser de sutures. Pendant les deux années de suivi, la totalité des patients, dont 14 étant devenus aveugles, ont retrouvé une bonne vue sans complication médicale. Avec une chirurgie peu invasive, un coût peu élevé et la possibilité de conserver les greffons pendant deux ans, cette technique est un véritable espoir pour soigner facilement les malades qui vivent, pour la plupart, dans des pays à faibles revenus.

↳ M. Rafat *et al. Nat Biotechnol.*, 11 août 2022 ; doi : 10.1038/s41587-022-01408-w



↳ **Lentille à base de collagène de peau de cochon**

© 2022, Mehrdad Rafat *et al.*



ROYAUME-UNI

PALUDISME

Un vaccin décisif pour la maladie

En 2020, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 627 000 personnes sont décédées du paludisme dans le monde, dont majoritairement des enfants de moins de cinq ans vivant en Afrique subsaharienne. Un nouvel espoir pour lutter contre cette maladie parasitaire vient de voir le jour : la mise au point, par l'université d'Oxford, d'un vaccin avec une efficacité égale ou supérieure à 75 % pendant plus de deux ans, répondant ainsi à l'objectif 2030 de l'OMS. Pour cela, l'équipe internationale, supervisée par Halidou Tinto de l'Institut de recherche en science de la santé du Burkina-Faso et Adrian Hill de l'université d'Oxford, a réalisé entre 2019 et 2020 un essai clinique sur 409 enfants burkinabés âgés de 5 à 17 mois. Résultats : chez ceux qui ont reçu le vaccin avec la plus forte dose d'adjuvant, son efficacité a été maintenue à 80 % douze mois après le dernier rappel (quatre doses en tout sur un an). Pour homologuer le vaccin d'ici la fin 2023, des essais de phase III sur 4 800 enfants africains sont en cours.

↑↑ **Essai de phase III.** Essai mené sur de larges populations de patients qui permet de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence ou à un placebo

↳ M. S. Dattoo *et al. Lancet Infect Dis.*, 7 septembre 2022 ; doi : 10.1016/S1473-3099(22)100442-X



ÉTATS-UNIS

MORT CELLULAIRE

Prolonger la vie au-delà de l'arrêt cardiaque

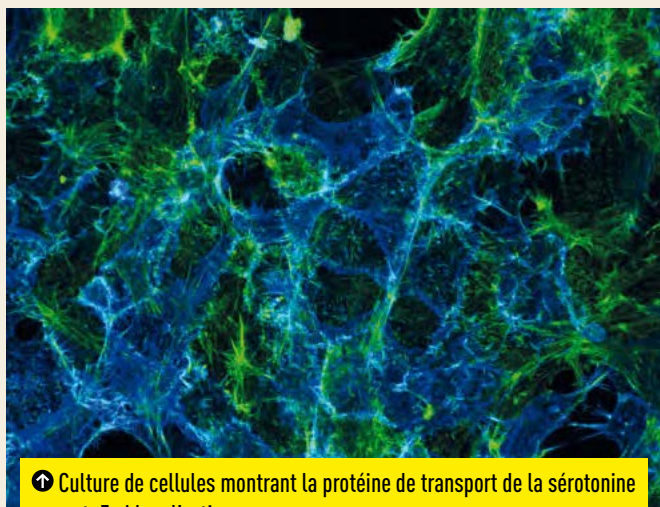
Explorer le fonctionnement des cellules après la mort : c'est le pari controversé que s'est lancé l'équipe de Nenad Sestan de l'École de médecine de Yale à New Haven. Chez un porc anesthésié en arrêt cardiaque et via un dispositif de perfusion OrganEx s'apparentant à une machine cœur-poumon, ils ont réussi à faire circuler dans l'organisme porcin un fluide remplaçant le sang. Une heure après le décès de l'animal, les chercheurs ont constaté la restauration de l'activité cellulaire et tissulaire au niveau des muscles, du cœur, du foie ou encore des reins. Le cerveau, quant à lui, a été maintenu dans son intégrité, mais aucune activité électrique, marqueur d'un état de conscience, n'a été enregistrée. L'analyse du transcriptome de différents organes a révélé des processus spécifiques de réparation cellulaire et moléculaire. Reste désormais à réfléchir, d'un point de vue éthique, si cette technologie OrganEx peut être utilisée chez l'humain pour perfuser des organes ischémiques susceptibles d'être opérés ou greffés à un autre patient.

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

↳ D. Andrijevic *et al. Nature*, 3 août 2022 ; doi : 10.1038/s41586-022-05016-1

DÉPRESSION

Le rôle de la sérotonine remis en cause



© Melanie Johnson & Linda Sharp (CCBY4.0)

↑ Culture de cellules montrant la protéine de transport de la sérotonine en vert. En bleu, l'actine.

La sérotonine est une hormone qui agit comme neurotransmetteur dans la communication entre nos neurones. Elle est impliquée dans de nombreuses maladies psychiatriques, dont la dépression, qui touche une personne sur cinq en France. Depuis les années 1960, il est admis que cette maladie est liée à un déficit cérébral en sérotonine. Pour évaluer la validité de cette théorie dite sérotoninergique, une équipe de chercheurs, encadrée par Mark Horowitz

de l'University College de Londres, a décidé d'analyser 17 compilations de publications dédiées au lien entre dépression et concentration ou activité de la sérotonine, couvrant ainsi de nombreux mécanismes impliqués dans le système sérotoninergique. Conclusions ? La majorité des études ne prouvent pas que la dépression est associée à ou causée par un déficit en sérotonine.

🔗 J. Moncrieff *et al.* *Mol. Psychiatry*, 7 juin 2022 ; doi : 10.1038/s41380-022-01661-0



LE POINT AVEC



© D.R.

Philippe Fossati

psychiatre à l'Institut
du cerveau à Paris

En quoi ces travaux sont-ils particulièrement intéressants ?

Philippe Fossati : Publiée dans une grande revue, cette analyse extensive de la littérature scientifique traitant de la sérotonine dans la dépression montre que les critères de qualité des différentes

revues ne sont pas toujours excellents et que l'hypothèse sérotoninergique, dans sa version la plus simple, n'est pas prouvée. C'est un article important pour la communauté scientifique qui aura plusieurs conséquences. En effet, il est nécessaire de réviser l'hypothèse de la sérotonine et de définir de nouvelles modalités d'exploration. Néanmoins, nous ne pouvons pas nous engager dans la dénégation de l'hypothèse sérotoninergique et donc le rejet de l'efficacité des traitements antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine (ISRS) : l'absence de preuve en faveur de cette hypothèse n'est pas la preuve de l'absence d'anomalies de la sérotonine.

Quelles sont les limites de cette revue ?

P. F. : Les auteurs sont un peu « durs », car ils veulent expliquer avec cette seule hypothèse sérotoninergique l'ensemble de la symptomatologie dépressive. La sérotonine éclaire seulement quelques symptômes comme les troubles de l'humeur, l'impulsivité, l'induction d'affects négatifs et les risques suicidaires. Ils ne prennent pas en compte les données complémentaires sur les autres

neurotransmetteurs impliqués dans les symptômes dépressifs. Aussi, ils ne mesurent pas directement la sérotonine dans le cerveau, mais ses métabolites indirects et ses modulateurs (récepteurs 5-HT1A, transporteurs SERT, niveau d'expression du gène *SERT*...). Autre faille : les auteurs se sont intéressés uniquement aux récepteurs 5-HT1A alors qu'il existe plus d'une dizaine de récepteurs à la sérotonine.

Quelle place doit-on alors donner à la sérotonine dans la survenue de la dépression ?

P. F. : Il y a une erreur logique dans l'hypothèse sérotoninergique, et les mécanismes qui déclenchent la dépression ne sont pas forcément les mêmes que ceux qui entraînent l'amélioration de la dépression. L'apport unique de sérotonine ne soigne pas systématiquement une dépression et il faut souvent rétablir un équilibre chimique global faisant intervenir d'autres neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine, glutamate...). Les ISRS sont éprouvés médicalement et il ne faut surtout pas arrêter son traitement sans l'avis de son médecin.

Philippe Fossati : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université

Lauréat, en 2022, d'une bourse ERC *Proof of Concept* pour son projet POPTex de développement de tissus artificiels dans le traitement du prolapsus des organes pelviens, Nicolas L'Heureux, directeur du laboratoire Bioingénierie tissulaire de Bordeaux, a travaillé pendant vingt ans à la conception de vaisseaux artificiels imperméables, résistants et sans produit de synthèse.

NICOLAS L'HEUREUX

Des vaisseaux sanguins artificiels 100 % biologiques

Quelles recherches peut-on pousser ? Qu'est-ce qui n'a pas encore été tenté ? Ces interrogations, Nicolas L'Heureux, directeur de recherche Inserm, se les pose au quotidien depuis longtemps, « comme un jeu ». Ainsi a-t-il eu très tôt l'idée de repousser les limites de l'ingénierie tissulaire vasculaire dans laquelle il s'est engagé dès sa maîtrise. « Quand on réalise un pontage cardiaque ou autre, on utilise de préférence les vaisseaux du patient qui sont prélevés à un endroit et transplantés dans un autre, plus critique. L'autogreffe reste la meilleure solution aujourd'hui encore, mais c'est une ressource limitée. » Les maladies comme les AVC, l'hyperlipidémie ou la thrombose, qui ont la particularité d'être systémiques – elles s'attaquent à tous les vaisseaux à des degrés variables –, ainsi que le vieillissement fragilisent nos vaisseaux. Et plus la nécessité d'une opération est précoce, plus la probabilité d'une seconde intervention est importante. « Une artère transplantée va résister une dizaine d'années en moyenne et une veine six à sept ans. »

Restent alors les prothèses synthétiques. Mais les vaisseaux artificiels en polyesters, PET (Dacron®) ou PTFE (Goretex®), sont loin d'être la solution miracle. Bien qu'inertes, ces plastiques sont agressés dans les premiers

jours qui suivent l'opération par un système immunitaire inné hypervigilant, hostile à la moindre intrusion d'un corps étranger. S'opère ainsi une inflammation chronique des tissus implantés qui mènera souvent à l'échec éventuel du greffon. « L'inflammation aux extrémités de la greffe génère une hyperplasie intimale, c'est-à-dire une hypercicatrisation des vaisseaux qui se forme à la jointure entre les cellules natives et la prothèse, plus rigide », précise le chercheur. Ce qui entraîne une compression du vaisseau par épaissement des parois, des phénomènes de turbulences et un bouchage progressif de l'intérieur du vaisseau qui finit par s'obturer. « Et plus le diamètre des vaisseaux est petit, plus les choses se corsent évidemment. »

Nicolas L'Heureux a donc cherché à contourner ce problème. Au Laboratoire d'organogénèse expérimentale (Loex) du CHU de Québec où il étudiait en 1989 et 1990, le jeune biologiste commence par remplacer les cellules bovines, utilisées au préalable comme modèle animal, par des cellules humaines afin d'augmenter le niveau de tolérance du système immunitaire. Puis il revoit la composition des gels de collagène utilisés alors dans le développement de greffons vasculaires et l'adapte aux contraintes mécaniques des vaisseaux. Ce gel était obtenu classiquement en solubilisant le collagène et en le repré-

pitant pour le couler dans la forme du tissu concerné. Au bout du compte, on obtenait un aspic. « Son problème est qu'il se déchire et fond dès que vous le manipulez. » En quête de solution, l'étudiant va utiliser une technique de lyophilisation qui lui a permis de comprimer le collagène, de le traiter pour augmenter sa densité et même de le rouler pour former un tube autour duquel il allait pouvoir greffer des cellules vivantes.

Et c'est à ce moment-là que tout a basculé. Nicolas L'Heureux décide alors de laisser un flacon de cellules mûrir deux semaines en culture dans un incubateur, juste pour voir ce qui en sortirait. « Dans certains laboratoires, c'est souvent un défi de garder des cultures cellulaires stériles pendant plusieurs semaines. J'ai voulu savoir ce qui se formerait et, au Loex, ce n'était pas un problème. Après quelques ajustements, l'expérience a fini par produire des feuillets de matrice homogènes et relativement épais. Aujourd'hui cette technique relève de la routine, et sans aucun antibiotique. »

Car là, surprise. Au fond du flacon flottaient un feuillet de cellules et sa matrice extracellulaire qui s'étaient liés et contractés spontanément, jusqu'à se détacher du support plastique. « Pour la première fois, nous obtenions un tissu entièrement biologique qui avait des propriétés mécaniques similaires à

celles du tissu natif. Je pouvais l'étirer, jouer avec. » En changeant de type cellulaire, Nicolas L'Heureux a même obtenu ensuite un bien meilleur résultat, avec un tissu plus résistant. Le chercheur tenait une piste solide. Il multiplie alors les essais, se met à rouler plusieurs feuillets sur des tubes pour obtenir des multicouches, les place dans un bioréacteur¹ pour que les couches fusionnent. Avant de combiner deux types cellulaires, fibroblastes² et cellules musculaires, et d'en insérer au centre du vaisseau un troisième, des cellules endothéliales³.

Le vaisseau artificiel nouvelle génération était né. « Nous étions enfin capables de synthétiser des vaisseaux avec des propriétés remarquables, sans aucun support exogène et qui avaient des résistances mécaniques équivalentes à celles de nos vaisseaux les plus forts, les artères. » Ont suivi la publication d'un article dans le *FASEB Journal* ainsi que plusieurs articles et dépôts de brevets. Puis des essais à grande échelle et de longue durée ont été programmés chez l'animal dès 1995 dans le cadre d'un post-doctorat à l'université de Californie à San Diego (UCSD).

« Quand je suis arrivé aux États-Unis, j'ai basculé dans un autre univers », relate le chercheur. Un monde ultra-entreprenant, positif, visionnaire. Très proche de l'industrie. « Avec un autre étudiant de l'UCSD, j'ai levé plusieurs financements importants pour démarrer la start-up *Cytograft Tissue Engineering*. J'ai tenu une quinzaine d'années avec des résultats prometteurs mais cela n'a pas suffi. Le temps de développement était résolument trop long par rapport aux scénarios d'investissement classiques. » C'est alors que Nicolas L'Heureux décide de revenir aux « fondamentaux ». De rejoindre la France pour prendre le temps de pousser à nouveau ses recherches avant de les valoriser en temps voulu. Il obtiendra un financement ANR au laboratoire Bioingénierie tissulaire (Biotis) de Bordeaux en 2015, puis une bourse ERC (*European Research Council*) *Advanced* en 2018 pour développer un nouveau modèle et le tester chez l'animal. « J'ai proposé de découper les feuillets en fils avec lesquels nous pourrions utiliser des approches textiles. Et c'est ce que nous avons fait. Nous disposons aujourd'hui de métiers à tisser semi-automatisés circulaires pour fabriquer des vaisseaux très imperméables et très résistants. »

Une nouvelle ère était lancée. Et avec elle, l'ouverture vers de nouveaux marchés. Récemment, l'équipe a obtenu un financement

ERC *Proof of Concept* de l'Europe pour POPTex. Un projet qui débute tout juste et qui vise à remplacer les filets de polypropylène récemment retirés du marché par des maillages biologiques, dans le cadre du traitement contre le prolapsus des organes pelviens, un syndrome qui concerne plus d'une femme sur deux après 45 ans.

Séverine Duparcq

1 Bioréacteur. Appareil qui permet de cultiver des cellules ou tissus en conditions contrôlées


2 Fibroblaste. Cellule qui produit et entretient le tissu conjonctif et qui assure notamment la réparation des lésions dues à un traumatisme

3 Cellule endothéliale. Cellule qui tapisse la face interne des vaisseaux sanguins

Nicolas L'Heureux : unité 1026 Inserm/ Université de Bordeaux, Bioingénierie tissulaire (Biotis)

 N. L'Heureux et al. *FASEB J.*, 1^{er} janvier 1998 ; doi : 10.1096/fbs2fasebj.12.1.47

 N. L'Heureux et al. *N Engl J Med.*, 4 octobre 2007 ; doi : 10.1056/NEJMc071536

 T. N. McAllister et al., *The Lancet*, 25 avril 2009 ; doi : 10.1016/S0140-6736(09)60248-8

DATES CLÉS

1998. Premier article montrant un vaisseau sanguin entièrement biologique issu de l'ingénierie tissulaire avec une force physiologique

2000. Fondation de *Cytograft Tissue Engineering, Inc.*, en Californie

2004. Première implantation chez l'humain d'un vaisseau sanguin issu de l'ingénierie tissulaire

2009. Publication de la première série de patients

2015. Directeur de recherche de 2^e classe

2018. ERC *Advanced*

2022. Directeur de l'unité Biotis à Bordeaux

2022. ERC *Proof of Concept*



C'est au cours de son post-doctorat que **Claire Wyart** a dû, selon ses termes, « se réinventer » pour découvrir un nouveau système sensoriel, à l'interface entre les circuits moteurs et le liquide cébrospinal. Ce système permet d'ajuster la posture et d'aligner la colonne vertébrale tout au long de la vie. Des travaux récompensés par le prix Richard-Lounsbery 2022, décerné par les académies des sciences française et américaine.

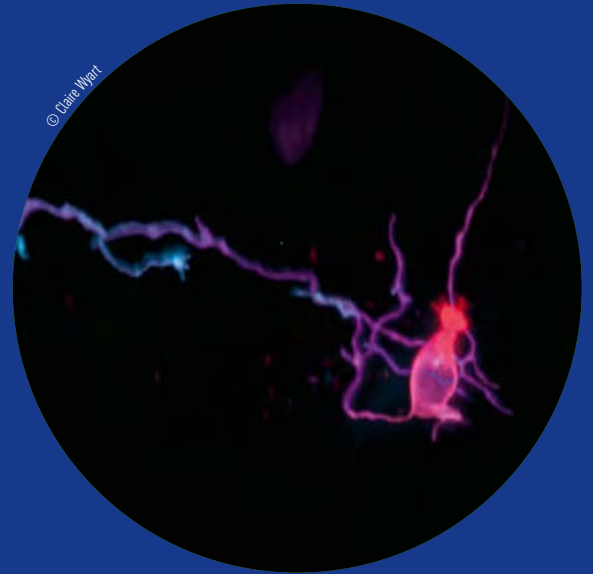
Dans les situations critiques où le futur de mon parcours de scientifique était en jeu, c'est mon intuition et une prise de risque éclairée qui m'ont sauvée. Cela a commencé très tôt, dès mon post-doctorat à Berkeley, où j'étudiais initialement l'olfaction humaine. Je l'avais à peine débuté que mon superviseur m'a annoncé son départ pour l'institut Weizmann, en Israël. Il m'était impossible de le suivre, il fallait que je me réinvente. En réalisant un état de l'art, j'ai compris que les technologies d'optogénétique, qui permettent de sonder et de contrôler l'activité des neurones par la lumière, seraient transformatives pour l'étude des réseaux de neurones en profondeur. En particulier, j'ai proposé de tester l'approche chémo-optogénétique, développée in vitro par Ehud Isacoff et Dirk Trauner, à l'échelle d'un organisme entier totalement transparent, la larve du poisson-zèbre, en visant à illuminer les circuits qui sous-tendent le mouvement.

Dans les circuits sensorimoteurs de la moelle épinière, j'ai découvert un véritable trésor : le long de la fibre de Reissner, un grand polymère qui court au centre de la moelle épinière, existent des neurones sans dendrites¹ qui sont en contact avec le liquide cébrospinal². Leur morphologie en forme de brosses à dents suggérait qu'il s'agissait de cellules sensorielles. Leur étude a révélé que non seulement

« J'ai découvert le potentiel des techniques d'optogénétique »



Claire Wyart
unité 1127 Inserm/
CNRS/Sorbonne Université,
Institut du cerveau



↑ Morphologie d'un neurone de contact à l'interface entre le liquide cébrospinal et la moelle épinière

elles sont mécano-sensorielles, ce qui leur permet de détecter la courbure de l'axe du corps, mais aussi qu'elles sont capables de « goûter » le liquide cébrospinal pour détecter nos états internes. Mon équipe a mis en lumière le rôle clé de ce système sensoriel axial dans la posture, la morphogénèse de la colonne vertébrale, ainsi que la détection de pathogènes et la réponse immunitaire innée³ associée.

Propos recueillis par Séverine Duparcq

¹ **Dendrite.** Prolongement filamenteux des neurones qui se connecte aux autres cellules du cerveau pour échanger des informations

² **Liquide cébrospinal.** Liquide transparent dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière

³ **Réponse immunitaire innée.** Première ligne de défense de l'organisme contre les agents infectieux, non spécifique d'un pathogène donné

🔗 G. Reddy *et al.* *PLoS Comput Biol.*, 10 janvier 2022 ; doi : 10.1371/journal.pcbi.1009672

🔗 A. Orts-Del'Immagine *et al.* *Glia*, 13 novembre 2021 ; doi : 10.1002/glia.24118

🔗 M.-Y. Wu *et al.* *Curr Biol.*, 18 juin 2021 ; doi : 10.1016/j.cub.2021.05.042

🔗 O. Thouvenin *et al.* *Bio Protoc.*, 5 mars 2021 ; doi : 10.21769/BioProtoc.3932

APRÈS LA THÈSE, L'ENTREPRENEURIAT POUR LUTTER CONTRE LE CANCER DU SEIN

La lauréate du grand prix du concours d'innovation i-PhD 2022 pour le projet ImmuniTau, Marine Denéchaud, et son futur associé Clément Danis, bénéficient d'un an d'accompagnement pour créer une start-up spécialisée dans la commercialisation d'anticorps de petite taille, capables d'inhiber la protéine Tau et de favoriser ainsi la réponse aux traitements contre le cancer du sein.

**Marine
Denéchaud**

unité 1172 Inserm/Université
de Lille/CHRU de Lille,
Lille neurosciences
& cognition

À l'origine du projet ImmuniTau ?

Une dimension instinctive et trois rencontres. Celle de la jeune étudiante en master 1 de génétique moléculaire et cellulaire de l'université de Bordeaux avec le professeur Christophe Cullin, qui lui transmet sa passion pour la protéine Tau. « *Tau est une protéine un peu particulière, précise la jeune lauréate. Elle peut former des agrégats capables de se propager de proche en proche dans le cerveau, conduisant à la neurodégénérescence, comme dans la maladie d'Alzheimer.* » L'intrigante Tau a ainsi su séduire l'étudiante. Stimulée par ses six derniers mois de stage, Marine Denéchaud décide de poursuivre l'étude de la protéine en thèse et rejoint l'équipe Alzheimer et tauopathies du centre de recherche Lille neurosciences & cognition. Mais les résultats tardent et le projet est stoppé. Ses directeurs de thèse réagissent et la doctorante poursuit l'étude de la protéine Tau dans un nouveau contexte : le cancer du sein. Seulement, près d'un an s'est déjà

écoulé. « *Mon parcours académique était malheureusement scellé. Il fallait que je sorte mon épingle du jeu différemment.* » Pendant le pic de la pandémie de Covid-19, Marine Denéchaud se lance à corps perdu dans une série de formations très axées sur le secteur privé et découvre Consolid, un cabinet de conseil géré par des doctorants qui propose des missions d'expertise. C'est la troisième rencontre : celle du monde de l'entreprise. Son directeur d'équipe, Luc Buée, lui propose par la suite de participer à un projet de création de start-up, qui sera immédiatement salué par le grand prix du concours d'innovation i-PhD 2022 : ImmuniTau. Ce projet vise à développer et à commercialiser des anticorps de petite taille qui s'infiltrent dans la tumeur, inhibent Tau et augmentent ainsi le taux de réponse aux traitements anticancéreux classiques que sont la radiothérapie et la chimiothérapie. La suite reste à écrire...

Séverine Duparcq





GRAND ANGLE

CANCERS

Mieux comprendre pour mieux traiter

Dossier réalisé par
**Simon
Pierrefixe**

Thérapies ciblées, anticorps de nouvelle génération, thérapies cellulaires, vaccins anticancer... Tout cet arsenal thérapeutique qui a déjà révolutionné la lutte contre les cancers, ou va prochainement le faire, a pour point de départ une seule et même origine : une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires à l'œuvre au sein des cellules cancéreuses et une compréhension plus fine de leurs interactions avec leur proche environnement. Pour les découvrir, plongez avec le magazine de l'Inserm au cœur de la biologie des cancers.

Il n'y a pas un, mais des cancers. Plus de deux cents types différents ont ainsi été recensés. Au-delà de cette diversité, chaque cancer se distingue aussi de par sa biologie, ses interactions avec son environnement mais également du fait de son hôte. Les cancers, première cause de mortalité en France, ont pourtant tous un point commun : une prolifération anarchique de cellules anormales qui ne répondent plus aux signaux émis par l'organisme et finissent par l'envahir. Cette profusion de cellules aberrantes trouve son origine au cœur de l'ADN d'une seule d'entre elles qui est sortie du droit chemin. Cette cellule a en effet perdu ses fonctions et a commencé à se diviser de façon incontrôlée à cause d'une ou de plusieurs mutations sur ses gènes. Or, c'est par l'étude de ces altérations génétiques que la cancérologie a entamé sa propre mutation.

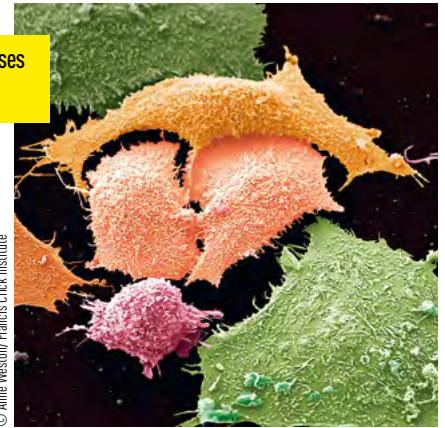
❖ **Séquençage génétique.** Détermination de l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné

❖ **Anticorps monoclonal.** Anticorps issu d'une seule lignée de cellules immunitaires ne reconnaissant qu'un seul et même motif antigénique

Jean-Yves Blay : unité 1052 Inserm/CNRS/Centre Léon-Bérard/Université Claude-Bernard - Lyon 1, Centre de recherche en cancérologie de Lyon

Alors qu'il aura fallu plus de dix ans et environ trois milliards d'euros pour caractériser le premier génome humain, les progrès réalisés dans le domaine du séquençage génétique ❖ rendent désormais possible l'analyse pour un coût modéré de tous les gènes d'un patient et des anomalies moléculaires de son cancer en quelques jours. « *L'émergence de cet outil a permis de mieux caractériser les cancers et de mieux comprendre leur biologie* », s'enthousiasme **Jean-Yves Blay**, professeur des universités et directeur du centre Léon-Bérard de Lyon. Chaque cancer dispose en effet de sa propre signature moléculaire selon les mutations génétiques qui l'affectent. La classification habituelle à partir de la localisation tumorale a en conséquence volé en éclats. « *Nous assistons à une fragmentation des tumeurs : on dénombre ainsi plus d'une vingtaine de sous-catégories de cancers des poumons en fonction de leurs mutations* », illustre le chercheur. En plus de cette stratification de la maladie, l'analyse des mutations a un impact profond sur les traitements.

➔ Cellules cancéreuses du poumon



© Anne Weston / Francis Crick Institute

Ces anomalies génétiques sont en effet souvent responsables de la croissance des cellules cancéreuses, de leur prolifération et de leur dissémination. Elles représentent donc autant de cibles potentielles pour des thérapies dites ciblées.

Vers la médecine de précision

Le trastuzumab a été une des premières thérapies ciblées à voir le jour. Mis sur le marché au début des années 2000, cet anticorps monoclonal ❖ a été désigné pour traiter les cancers du sein qui présentent une surexpression de *HER2*. Ce gène code pour une protéine qui, en tant que récepteur de facteur de croissance, est impliquée

Agir aujourd'hui pour éviter les cancers de demain

Tel est le message de la dernière campagne de prévention de l'Institut national du cancer (INCa). Son objectif : nous amener à modifier nos comportements pour réduire le risque de développer un cancer. Sur les 380 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, l'INCa estime en effet que près de 140 000 pourraient être évités en changeant notre mode de vie ! Arrêter de fumer, limiter sa consommation d'alcool, manger plus équilibré, faire du sport, se protéger des UV... sont autant de gestes efficaces contre les risques de cancer. Ces leviers sont bien connus du grand public mais comment amener la population à passer à l'action ? Pour le savoir, l'INCa a mené une étude qualitative avec la société BVA. Celle-ci montre que « les Français

ont besoin d'éléments scientifiques pour comprendre les recommandations qui leur sont transmises, tout particulièrement depuis la crise sanitaire liée à la Covid-19 », déclare Emmanuel Collin, directeur de la communication et de l'information de l'INCa. Mais au-delà de l'information scientifique, les émotions sont essentielles pour inciter au passage à l'acte. « *Nous avons donc centré cette campagne autour d'un individu à deux âges de sa vie qui prend conscience des conséquences de ses comportements sur sa santé future. Avec l'espoir que cela déclenche une implication émotionnelle afin que chacun se sente concerné et agisse en conséquence pour se prémunir du cancer.* »

e-cancer.fr



© INCa

dans la régulation de la multiplication cellulaire. Détectée chez 15 % des patientes environ, sa surexpression favorise ainsi la prolifération des cellules cancéreuses. En conséquence, ce type de cancer du sein est particulièrement agressif et présente une tendance importante à générer des métastases. En se fixant sur les récepteurs HER2 présents à la surface des cellules tumorales, le trastuzumab inhibe leur prolifération. Il permet par ailleurs à nos défenses immunitaires de reconnaître ces cellules et de les détruire. En ne s'attaquant qu'aux cellules tumorales, ce type de thérapie ciblée occasionne beaucoup moins d'effets secondaires que les chimiothérapies habituelles qui détruisent toutes les cellules en division, malignes ou non. Outre les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs d'enzymes sont une autre classe importante de thérapies ciblées. Ces petites molécules bloquent l'activité enzymatique de protéines qui sont mutées dans de nom-

« Ces perspectives ouvrent la porte à une approche "agnostique", qui considère les traitements contre les cancers non pas en fonction de leur localisation mais suivant leur profil moléculaire »

breux cancers. C'est le cas par exemple de l'imatinib, qui inhibe la tyrosine kinase dans les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies aiguës lymphoblastiques caractérisées par une fusion des gènes *BCR* et *ABL*. Cette altération génétique dérègle cette enzyme et occasionne dans ces maladies une prolifération incontrôlée de globules blancs immatures. Depuis sa mise sur le marché en 2001, l'imatinib a révolutionné la prise en charge de ces leucémies qui présentaient jusqu'alors un très mauvais pronostic. Aujourd'hui, sous réserve d'un bon suivi du traitement, les patients qui répondent à l'imatinib

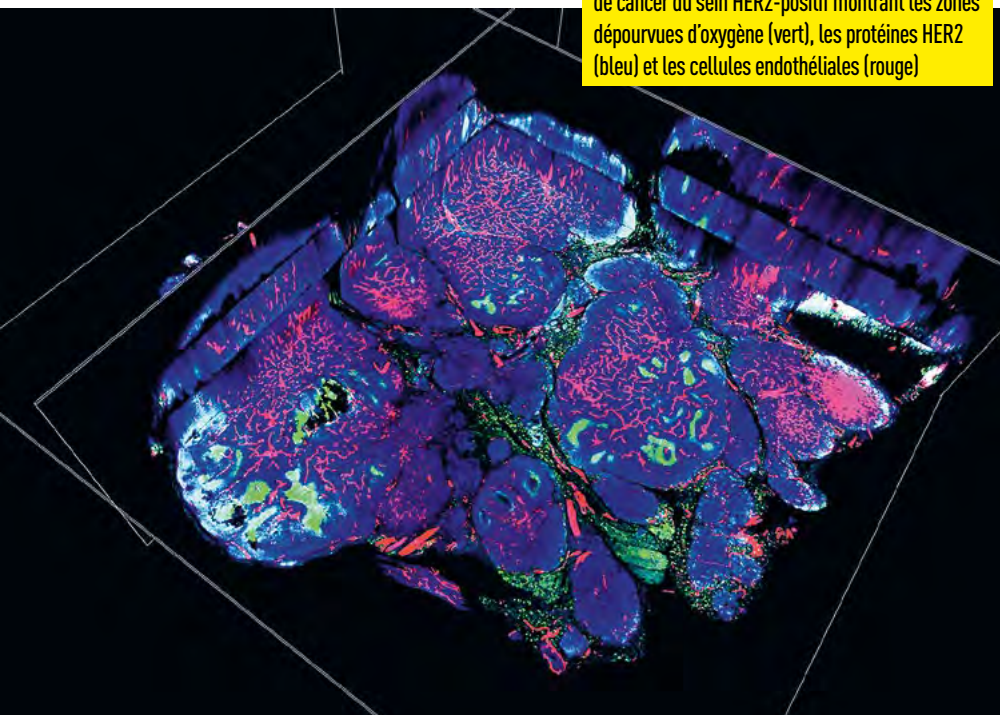
disposent d'une espérance de vie comparable à celle de la population générale. Depuis, de nombreuses thérapies ciblées ont été mises sur le marché : actuellement une cinquantaine d'entre elles sont autori-

sées en France pour traiter une vingtaine de cancers comme le mélanome, les tumeurs stromales gastro-intestinales se développant au niveau du tube digestif, le cancer colorectal et celui du pancréas, ou encore certains lymphomes, des tumeurs du système lymphatique[❖]. Ces thérapies sont même utilisées en première ligne de traitement, notamment pour certains cancers du poumon. L'étude des mutations génétiques a par ailleurs montré que certaines sont présentes dans des tumeurs de localisations différentes. Ainsi certains cancers gastriques surexpriment aussi les récepteurs HER2. « Ces perspectives ouvrent la porte à une approche "agnostique", qui considère les traitements contre les cancers non pas en fonction de leur localisation mais suivant leur profil moléculaire. Ainsi l'altération des gènes *NTRK* qui favorisent la prolifération des cellules cancéreuses, est ciblée par le même inhibiteur et avec la même efficacité dans une vingtaine de cancers différents », poursuit Jean-Yves Blay. Mais les thérapies ciblées ont aussi leurs limites. Bien qu'elles accroissent grandement la survie des patients, beaucoup rechutent sur le long terme, notamment à cause de l'émergence au sein des cellules cancéreuses de nouvelles mutations qui leur permettent d'échapper aux traitements. De plus, à l'heure actuelle, tous les cancers ne présentent pas d'altérations génétiques d'intérêt qui pourraient être ciblées par ce type de traitements.

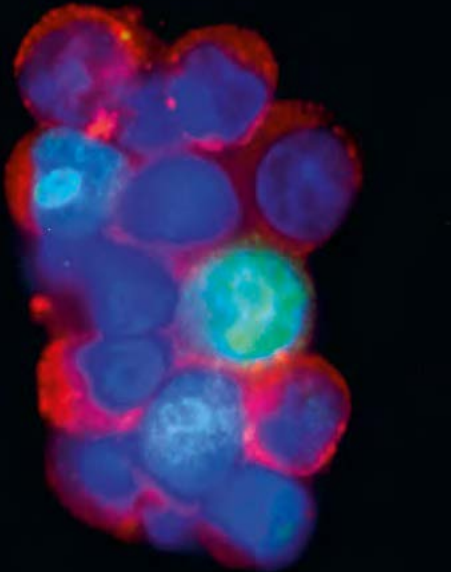
Détecter le cancer dans le sang

De manière générale, ces mutations génétiques sont identifiées grâce à l'analyse moléculaire de biopsies de tissus prélevées dans la tumeur. Pourtant les progrès technologiques récents sont sur le point de réaliser un vieux rêve de la cancérologie : détecter les anomalies moléculaires des cancers et suivre leur évolution à partir de simples prélèvements sanguins. Les tumeurs laissent en effet des indices de leur présence dans le sang, des traces d'ADN tumoral notamment mais aussi des cellules cancéreuses entières qui se sont désolidarisées de la tumeur pour rejoindre la circulation sanguine : on les

Visualisation en trois dimensions du micro-environnement tumoral d'un modèle de cellules de cancer du sein HER2-positif montrant les zones dépourvues d'oxygène (vert), les protéines HER2 (bleu) et les cellules endothéliales (rouge)



❖ **Système lymphatique.** Partie primordiale du système immunitaire, composée d'un réseau de ganglions, d'organes spécifiques et de vaisseaux dans lesquels circule la lymphe, liquide transportant les lymphocytes



↑ Groupe de cellules tumorales circulantes (rouge) et de globules blancs (vert) provenant du sang d'une patiente atteinte d'un cancer du sein. Cette source de matériel tumoral obtenu de manière non invasive est précieuse pour la recherche.

©NCI/Min W/USC-Norris CCC

nomme « cellules tumorales circulantes » ou CTC. Les détecter dans le sang afin de les analyser suscite de nombreux espoirs. « Ces biopsies dites liquides pourraient en effet permettre de compléter le diagnostic et le pronostic de certains cancers en décelant la présence de mutations dans les CTC ou dans l'ADN tumoral circulant. Il sera aussi bientôt possible de suivre l'évolution de la maladie, d'évaluer l'efficacité d'un traitement, de déceler d'éventuelles résistances ou encore de détecter des rechutes », explique **Paul Hofman**, professeur des universités au CHU de Nice et responsable d'une équipe de recherche Inserm à l'Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement à l'université Côte d'Azur. D'ores et déjà utilisées dans le domaine de la recherche, les applications potentielles des biopsies liquides en clinique sont donc nombreuses. D'autant plus que « c'est une méthode peu invasive et peu douloureuse, qui ne nécessite pas d'hospitalisation. Les biopsies liquides peuvent être répétées

régulièrement, permettant ainsi le suivi d'une maladie cancéreuse en cours de traitement », souligne le médecin.

Pourtant, détecter les traces laissées par les tumeurs parmi les milliards de cellules sanguines n'est pas une mince affaire. À l'heure actuelle, ce sont les technologies fondées sur la détection de l'ADN tumoral circulant qui sont les plus sensibles et les mieux standardisées, donc les plus fiables. « Elles sont d'ailleurs recommandées en routine clinique pour déceler certaines altérations génétiques de cancers du poumon lorsque les biopsies tissulaires sont infructueuses ou impossibles à réaliser, précise Paul Hofman. Cependant cette technique très prometteuse est encore trop rarement appliquée en France dans la prise en charge de ces patients, notamment du fait d'un manque d'expérience des pathologistes et des biologistes médicaux. » Pour y remédier, le laboratoire de pathologie clinique et expérimentale du CHU de Nice dirigé par Paul Hofman s'est associé avec un groupe pharmaceutique et l'université Côte d'Azur pour y créer un centre d'expertise européen en biopsie liquide en 2023. « Ce programme a pour mission de former des équipes françaises issues des secteurs académiques ou libé-

raux aux bonnes pratiques des biopsies liquides avant d'être élargi l'année suivante à l'Italie puis au Royaume-Uni. » Et ainsi permettre à plus de patients de bénéficier

de la médecine de précision en France et en Europe.

Mais Paul Hofman voit déjà plus loin. « Dans quelques années, ces outils pourront détecter certains cancers dans le sang de populations à risque avant même qu'ils ne soient visibles par imagerie », estime le médecin. Le chercheur s'est d'ailleurs déjà attelé à la tâche avec le professeur

Charles-Hugo Marquette, chef du service de pneumologie et cancérologie thoracique du CHU de Nice. Ensemble, ils ont ainsi mis en place l'essai clinique Da Capo, qui cherche à évaluer la pertinence des biopsies liquides pour dépister les cancers du poumon. Soutenu notamment par l'INCa et le département des Alpes-Maritimes, cet essai, qui débutera en janvier 2023, inclura à terme 2 600 personnes de toute la France, des fumeurs et des ex-fumeurs âgés de plus de cinquante ans qui ont consommé au moins un paquet de cigarettes par jour pendant vingt ans. Les premiers résultats ne sont pas attendus avant quelques années mais le jeu en vaut la chandelle. « Obtenir un outil de dépistage précoce pour ces

« Dans quelques années, ces outils pourront détecter certains cancers dans le sang de populations à risque avant même qu'ils ne soient visibles par imagerie »

→ La technologie de puce microfluidique permet de concentrer et de mesurer très rapidement des ARN impliqués dans le cancer.



©Courtesy of IBM Research, Zürich

cancers très fréquents est primordial car ils sont souvent détectés trop tard et présentent donc généralement un très mauvais pronostic », souligne Paul Hofman.

Des cellules cancéreuses hétérogènes et malléables

À force de caractériser les cellules cancéreuses et leurs altérations génétiques sous toutes leurs coutures, la recherche a confirmé ces dernières années un concept présent depuis longtemps en cancérologie : celui de l'hétérogénéité intratumorale. « *Les cellules d'une tumeur ne présentent pas toutes le même génome* », confirme

Olivier Delattre, directeur de recherche Inserm à l'institut Curie et lauréat du Grand prix Inserm 2022 pour son travail dans le domaine des cancers pédiatriques*. Finalement, rien de très surprenant. L'instabilité génétique étant de fait une des caractéristiques principales des cellules cancéreuses, lorsque ces dernières prolifèrent de manière anarchique, il paraît logique que de nouvelles mutations surgissent spontanément lors des multiples cycles successifs de réplication de l'ADN. Certaines de ces altérations génétiques confèrent un avantage aux cellules cancéreuses, d'autres non. « *Les mutations avantageuses sont sélectionnées et donnent alors naissance à différentes populations de sous-clones qui cohabitent au sein d'une tumeur* », poursuit le cancérologue. Ce phénomène est dénommé « évolution clonale » par analogie au processus darwinien d'évolution des espèces par sélection naturelle. Or, « *ces populations hétéro-*

gènes de cellules cancéreuses présentent in fine une sensibilité différente aux traitements comme les thérapies ciblées. » Ce qui explique en partie l'émergence de résistances. Les thérapies ciblées vont effectivement détruire les populations de cellules porteuses de la mutation ciblée mais celles exemptes de cette altération génétique particulière seront épargnées et pourront proliférer une fois débarrassées de leurs concurrentes.

La confirmation expérimentale de ce concept d'hétérogénéité intratumorale des cancers a notamment été obtenue grâce à l'analyse sur « cellule unique ».

« Ces populations hétérogènes de cellules cancéreuses présentent *in fine* une sensibilité différente aux traitements comme les thérapies ciblées »

Cette technique, qui associe l'optimisation des technologies de séquençage génétique de nouvelle génération avec les progrès réalisés dans le domaine de la microfluidique**,

permet en effet d'analyser rapidement plusieurs milliers de cellules tumorales individuellement. Il est alors possible de caractériser le patrimoine génétique de chacune d'entre elles mais aussi leur profil épigénétique. Car l'ADN ne fait pas tout. Les cellules s'adaptent notamment aux conditions environnantes en régulant l'expression de leurs gènes à travers un marquage biochimique sur leur ADN ou sur les protéines autour desquelles il s'enroule. Ce sont ces marques dites « épigénétiques » qui dictent quels gènes sont activés ou réprimés dans la cellule. En conséquence, « *deux cellules avec le même patrimoine génétique peuvent s'exprimer différemment, ce qui a un impact sur leurs propriétés et donc sur leur réponse aux traitements* », précise Olivier Delattre.

Au-delà de l'ADN, l'ARN

Cette capacité des cellules à modifier leur comportement via des phénomènes épigénétiques, appelée « plasticité cellulaire », contribue aussi à l'hétérogénéité intratumorale et *in fine* au développement de mécanismes de résistance. Outre l'ADN, les brins d'ARN, ces molécules qui servent notamment de support temporaire à l'information génétique dans la cellule pour la synthèse des protéines peuvent aussi



⬆ Les gliomes de bas grade sont des tumeurs cérébrales qui touchent principalement les jeunes adultes (ici, chez une patiente de 21 ans).

© H. Duffau/CHU de Montpellier

subir des modifications épigénétiques. « *L'ensemble de ces marques chimiques sur l'ARN, dénommé "épitranscriptome", représente un niveau supplémentaire de contrôle de l'expression génique mais ces marques sont, pour la plupart, "invisibles" aux technologies de séquençage habituelles* », déplore **Alexandre David**, directeur de recherche Inserm à l'Institut de génomique fonctionnelle de Montpellier. Plus pour longtemps. Avec ses collaborateurs, le bioinformaticien Éric Rivals, directeur de recherche CNRS au Laboratoire d'informatique, de robotique et de microélectronique de Montpellier, et le biochimiste Christophe Hirtz, responsable de la plateforme de protéomique clinique du CHU de Montpellier, le biologiste a créé le consortium montpelliérain pluridisciplinaire SMART pour exploiter la chimie des ARN à des fins cliniques. Une première en Europe. En combinant intelligence artificielle et spectrométrie de masse, une technique de chimie analytique qui permet de détecter et d'identifier des molécules en fonction de leur masse, le trio de chercheurs montre qu'il est possible de quantifier des dizaines de marques épigénétiques sur les brins d'ARN des cellules cancéreuses et d'exploiter ces données en clinique.

Avec cette méthode innovante, ils ont ainsi été capables de déterminer avec une précision inégalée le stade clinique de 58 patients atteints de gliome, une tumeur du cerveau particulièrement dif-

****Microfluidique.** Technologie qui permet de fabriquer des dispositifs sur puce manipulant de très petites quantités de liquide pour les analyser

Olivier Delattre : unité 830 Inserm/Institut Curie, Cancer, hétérogénéité, instabilité et plasticité

Alexandre David : unité 1239 Inserm/Université de Rouen Normandie, Différenciation et communication neuronale et neuroendocrinienne

*Lire le portrait d'Olivier Delattre : *Supplément ponctuel au n° 55 du magazine de l'Inserm, décembre 2022, p.4-7*

⬆ S. Relier et al. *Anal. Chem.*, 23 août 2022 ; doi : 10.1021/acs.analchem.2c01526

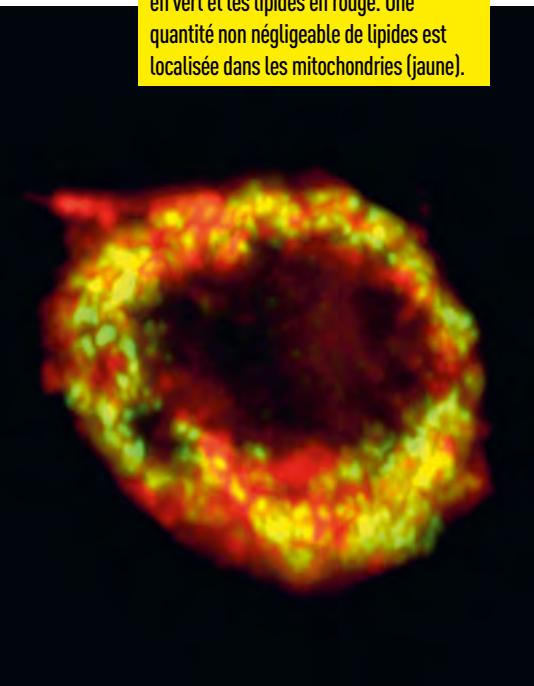
ficile à diagnostiquer. « *Ce travail répond à un besoin clinique concret et pourrait aboutir à un outil d'aide au diagnostic* », se réjouit Alexandre David. Un brevet a d'ailleurs été déposé dans ce sens. Cette preuve de concept fondée sur la signature épitranscriptomique de chaque tumeur analysée reste toutefois à valider sur de plus grandes cohortes et pour d'autres types de cancer. Des résultats préliminaires prometteurs ont d'ores et déjà été obtenus dans le cancer du côlon et du sein. Mais au-delà de l'aide au diagnostic, l'étude de l'épitranscriptome peut aussi lever le voile sur de nouveaux processus moléculaires impliqués dans le développement tumoral. Ces chercheurs ont ainsi montré que la faible activité d'une enzyme impliquée dans le marquage épigénétique des ARN est associée à une plus grande agressivité des cellules tumorales dans le cancer du côlon.

L'énergie, nerf de la guerre

En plus des aspects génétiques et épigénétiques, les cellules cancéreuses ont d'autres tours dans leur sac pour s'adapter à leur environnement. Particulièrement gourmandes en énergie, elles sont notamment capables de modifier leur métabolisme

énergétique pour assouvir leurs besoins, en particulier leur croissance frénétique. Cette reprogrammation métabolique peut aussi leur permettre de développer des mécanismes de résistance. C'est notamment le cas dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), des cancers qui affectent les cellules souches de la moelle osseuse donnant naissance aux globules blancs et rouges ainsi qu'aux plaquettes sanguines. « *Les patients atteints par cette maladie répondent bien dans un premier temps aux traitements anticancéreux : des chimiothérapies intensives et certaines thérapies ciblées. Mais la plupart d'entre eux rechutent au bout de quelques mois de rémission*, indique **Jean-Emmanuel Sarry**, directeur de recherche Inserm au Centre de recherches en cancérologie de Toulouse. Avec son équipe, il tente de percer les mécanismes adaptatifs de ce type de cancer agressif. « *Nos travaux ont mis en évidence, dans des modèles expérimentaux et lors d'études cliniques, un niveau d'activité exagéré des mitochondries dans les cellules cancéreuses qui résistent aux traitements et initient la rechute.* » Les mitochondries, ce sont ces structures intracellulaires qui couvrent les besoins en énergie des cellules. « *Cette forte activité mitochondriale est due à une adaptation métabolique mise en place par les cellules cancéreuses en réponse aux stress induits par les traitements. Cela leur permet notamment d'augmenter leur capacité énergétique afin de survivre aux interventions thérapeutiques* », avance le chercheur qui a récemment reçu le prix Guy-Lazorthes de l'Académie des sciences pour ces travaux collectifs et collaboratifs sur les LAM. Au-delà d'une meilleure compréhension des mécanismes d'adaptation des cellules cancéreuses dans les LAM, ces études laissent supposer que la sensibilité aux traitements des cellules résistantes pourrait être restaurée en limitant l'activité mitochondriale. « *Nous avons déposé plusieurs brevets sur des cibles moléculaires associées au métabolisme énergétique des cellules* », ajoute Jean-Emmanuel Sarry. D'autres cancers pourraient d'ailleurs

⬇ Cellule leucémique humaine dans laquelle les mitochondries apparaissent en vert et les lipides en rouge. Une quantité non négligeable de lipides est localisée dans les mitochondries (jaune).



© Laëthia Ligat & Carine Joffre/CRCI

Jean-Emmanuel Sarry : unité 1037 Inserm/CNRS/ Université Toulouse III - Paul-Sabatier

🔗 S. Relier *et al.* *Nat Commun.*, 19 mars 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-21758-4

🔗 T. Farge *et al.* *Cancer Discov.*, 5 juillet 2017 ; doi : 10.1158/2159-8290.CD-16-0441

🔗 C. Bosc *et al.* *Nat Cancer*, 11 novembre 2021 ; doi : 10.1038/s43018-021-00264-y

Du sucre pour espionner les cancers

Les cellules cancéreuses raffolent du sucre. Elles le consomment sans compter, notamment pour pouvoir se multiplier. Mais ce péché mignon les trahit. « *Il est possible de détecter par imagerie les cellules cancéreuses à travers leur consommation excessive de glucose*, confirme **Irène Buvat**, directrice du laboratoire d'imagerie translationnelle en oncologie à l'institut Curie et de l'équipe Inserm associée. Pour cela, il suffit d'injecter au patient du fluorodéoxyglucose ou FDG, une molécule de glucose qui contient un atome de fluor radioactif mais sans danger pour l'organisme. Cette molécule radioactive, appelée "radiotracer", va être capturée par les tissus qui consomment une grande quantité de glucose, et donc par les cellules cancéreuses. La détection du signal émis par les molécules de FDG permet alors de révéler tumeurs et métastases. » C'est le principe de la tomographie par émission de positons, ou TEP scan, une technique d'imagerie essentielle de nos jours en cancérologie.

Irène Buvat : unité 1148 Inserm/ Université Paris-Cité/ Université Sorbonne Paris Nord, Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle



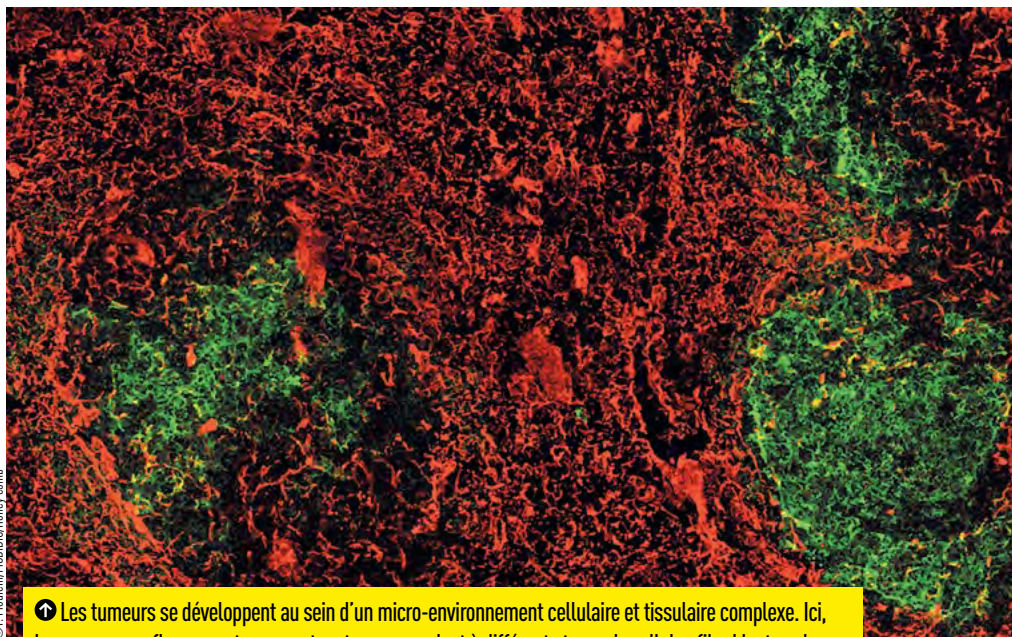
© Irène Buvat/UTD

⬆ TEP scan mettant en évidence l'accumulation de fluorodéoxyglucose (FDG) dans les cellules cancéreuses situées dans les régions de la cage thoracique et des poumons.

être concernés car cette hyperactivité mitochondriale semble aussi jouer un rôle dans le mélanome, certains lymphomes ou encore les cancers de la prostate et du pancréas.

Un écosystème à part entière

Pendant des décennies, la recherche s'est concentrée sur les cellules cancéreuses et les moyens de les annihiler. Pourtant une tumeur n'est pas une masse homogène de cellules cancéreuses isolée du reste de l'organisme. « *C'est un écosystème complexe où de nombreux types cellulaires sont imbriqués et interagissent les uns avec les autres* », confirme **Karin Tarte**, directrice d'unité Inserm, professeure d'immunologie à la faculté de médecine de Rennes et cheffe du service d'immunologie au CHU de Rennes. On y trouve bien sûr des cellules cancéreuses mais aussi des globules blancs, des cellules endothéliales, celles qui forment les vaisseaux sanguins apportant l'oxygène et les éléments nutritifs dont a besoin la tumeur, ou encore des fibroblastes, qui jouent notamment un rôle dans l'architecture spatiale de la masse tumorale. Ces derniers produisent en effet des fibres de collagène qui forment une matrice extracellulaire : un tissu de soutien autour duquel les cellules cancéreuses s'organisent. Et tout ce petit monde constitue ce qu'on appelle le « micro-environnement tumoral », aujourd'hui objet de nombreuses recherches. Mais pour étudier cet écosystème, il faut non seulement connaître sa composition, c'est-à-dire le nombre et la nature des



© F. Mourin/INSERM/CHU de Rennes combi

⬆ Les tumeurs se développent au sein d'un micro-environnement cellulaire et tissulaire complexe. Ici, les marquages fluorescents rouge et vert correspondent à différents types de cellules fibroblastes, des cellules de soutien qui permettent aux tissus sains comme cancéreux de s'organiser dans l'espace.

cellules qui le constituent, mais aussi son organisation tridimensionnelle. Pour cela, une technologie révolutionnaire est disponible depuis quelques années : la transcriptomique spatiale. Cette technique est en effet capable de déduire l'agencement dans l'espace de cellules issues de fines coupes de tissus en mesurant l'expression de leurs gènes. « *Dans le cas d'une tumeur, cela permet par exemple de localiser les différents types de cellules et d'apprécier leur proximité entre elles mais aussi avec les autres composants du tissu comme la*

matrice extracellulaire ⚡ ou les vaisseaux sanguins », poursuit la chercheuse. À partir de ces données, il est alors possible d'émettre des hypothèses sur les interactions entre les différents types cellulaires ou sur l'influence du micro-environnement sur les cellules cancéreuses.

Au cours de l'évolution de la tumeur, le micro-environnement a en effet un impact sur l'hétérogénéité intratumorale en favorisant l'émergence de certaines mutations. De façon générale, deux cas de figure se présentent. « *Soit les mutations sélectionnées évitent aux cellules cancéreuses d'être détruites par un milieu antitumoral, par exemple en leur permettant de ne pas être reconnues par le système immunitaire, soit elles facilitent la mise en place d'un milieu protumoral dans lequel elles sont avantagées* », explique Karin Tarte. Ce milieu peut aussi devenir immunosuppresseur et empêcher nos défenses, en particulier les cellules tueuses comme les lymphocytes T cytotoxiques, de pénétrer la tumeur, par exemple en créant une barrière physique à l'aide de collagène. Ces considérations

La cancérologie à l'ère du big data

Génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique... : les « omiques » ont bouleversé notre compréhension des cancers. Et à mesure que ces technologies deviennent plus accessibles et plus sensibles, le volume de données générées explose. « *Le défi aujourd'hui est de connecter ces données et d'en extraire des informations intéressantes pour la recherche* », estime le bioinformaticien et professeur d'université **Jacques Colinge**, responsable d'équipe Inserm à l'Institut de recherche en cancérologie de Montpellier. Les éléments décrits

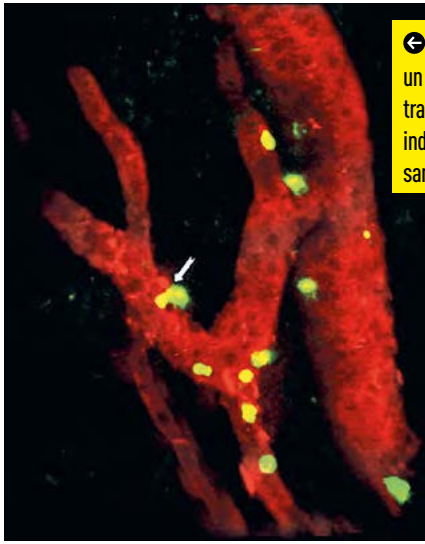
par ces « omiques » – les gènes, leur expression, l'abondance de protéines ou de métabolites ⚡ au sein de la cellule – interagissent en effet les uns avec les autres. « *Pour comprendre le fonctionnement de la cellule, il faut intégrer toutes ces données et leurs interactions.* » Cette vision globale des mécanismes cellulaires, appelée « biologie des systèmes », permet alors de formuler de nouvelles hypothèses, voire de réaliser des découvertes, pour faire avancer la cancérologie.

⚡ **Métabolite.** Petite molécule organique intermédiaire ou issue du métabolisme de tout être vivant (sucre, acide aminé, acide gras...)

Jacques Colinge : unité 1194 Inserm/Université de Montpellier

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

Karin Tarte : unité 1236 Inserm/EFS/Université de Rennes 1, Microenvironnement et lymphocytes B : immunopathologie, différenciation cellulaire et cancer



↶ Lymphocytes (vert) circulant à travers un vaisseau de tumeur (rouge) au cours du traitement par immunothérapie. La flèche blanche indique un lymphocyte qui quitte la circulation sanguine et entre dans la tumeur (noir).

ont fait évoluer la vision des cancers. « Aujourd'hui, nous savons que l'organisation et l'hétérogénéité fonctionnelle du micro-environnement tumoral conditionnent la réponse aux stratégies thérapeutiques utilisées contre les cancers. » Ces connaissances ont aussi permis de remettre au goût du jour un acteur majeur de la lutte contre les cancers : notre propre système immunitaire.

Réveiller l'immunité

Nos défenses immunitaires sont chargées de repérer et de détruire les éléments

étrangers à notre organisme, comme les bactéries ou les virus. Les cellules cancéreuses aussi sont concernées mais ces dernières sont malines : elles ont développé de nombreuses stratégies pour échapper au système immunitaire. Toutefois une meilleure compréhension du dialogue entre les cellules tumorales et nos défenses immunitaires a permis de grandes avancées dans la lutte contre certains cancers comme le mélanome métastatique. La prise en charge de ce cancer de la peau très agressif au pronostic sombre a en effet été transformée avec la mise sur le marché en 2011 de l'ipilimumab. Cet anticorps monoclonal cible le récepteur CTLA-4 présent à la surface des lymphocytes T cytotoxiques. « CTLA-4 est un point de contrôle immunitaire qui limite l'intensité

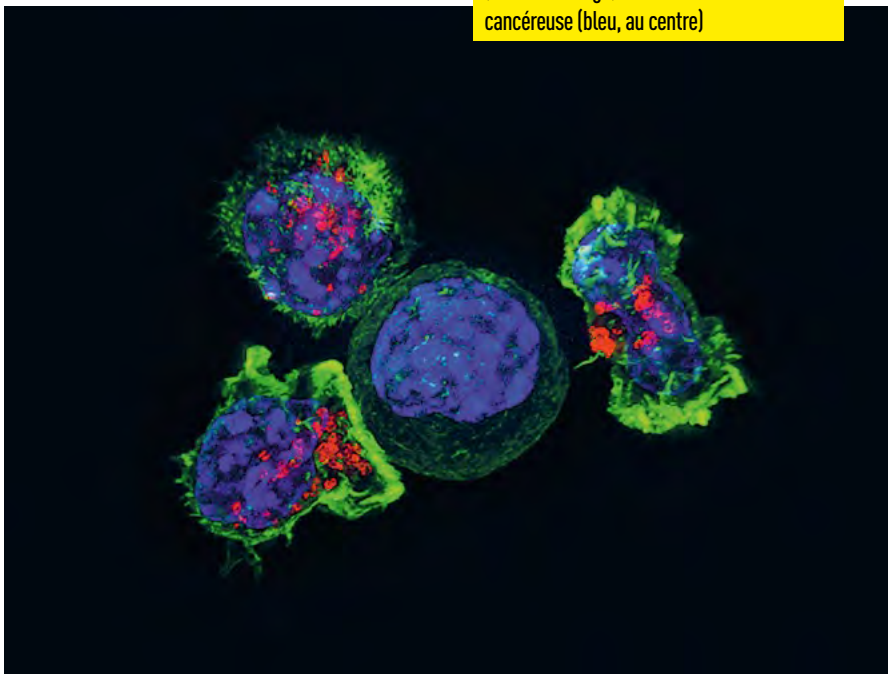
« Ces immunomodulateurs qui stimulent le système immunitaire représentent une révolution majeure »

métastatique », poursuit la dermatologue, lauréate du Prix Recherche Inserm en 2015. Aujourd'hui, certains d'entre eux sont encore en vie plus de dix après

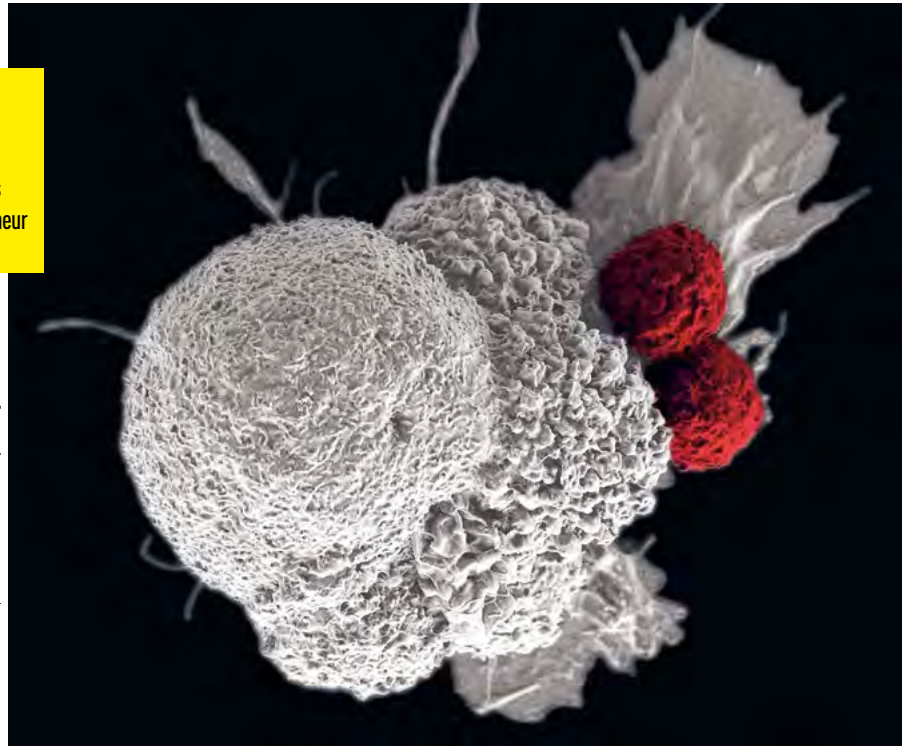
leur diagnostic alors qu'avant l'arrivée de l'ipilimumab la survie moyenne dépassait rarement les douze mois.

Peu de temps après, un autre inhibiteur des points de contrôle ciblant cette fois les récepteurs PD-1 des lymphocytes T, le nivolumab, s'est révélé encore plus efficace et moins toxique que l'anti-CTLA-4 dans le traitement du mélanome métastatique. Et heureuse surprise, cet anticorps monoclonal potentialise aussi les réponses des lymphocytes T dans certains cancers bronchiques et rénaux ainsi que dans les lymphomes de Hodgkin affectant les ganglions lymphatiques du cou. Forts de ces succès, d'autres points de contrôle immunologique ont été identifiés depuis et de nouveaux anticorps ont été développés pour traiter de nombreux autres cancers comme ceux de l'estomac, de l'œsophage, de la vessie ou encore des voies aériennes supérieures. « Ces immunomodulateurs qui stimulent le système immunitaire représentent une révolution majeure avec un impact considérable sur la survie des patients, même à des stades avancés voire métastatiques, se réjouit Jean-Yves Blay. Ces immunothérapies sont même utilisées aujourd'hui en première ligne dans certains cancers ou comme traitement néoadjuvant pour réduire la taille de la tumeur avant une opération chirurgicale. » Le potentiel thérapeutique est tel que le prix Nobel de physiologie et médecine de 2018

⬇ Un groupe de lymphocytes T tueurs (en vert et rouge) entourant une cellule cancéreuse (bleu, au centre)



➔ Cellule cancéreuse (blanche) attaquée par deux lymphocytes T cytotoxiques (rouge), faisant partie d'une réponse immunitaire naturelle. Les chercheurs travaillent actuellement sur des vaccins anticancéreux personnalisés en chargeant des néoantigènes identifiés à partir de la tumeur du patient.



©NCI / E. Serrão/Duncan Comprehensive Cancer Center at Baylor College of Medicine

a été décerné à James Allison et Tasuku Honjo pour leurs travaux respectifs sur les inhibiteurs de CTLA-4 et de PD-1. Pour autant, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ne sont pas la panacée. D'abord, ils peuvent déclencher des effets secondaires importants, notamment des réactions auto-immunes, en activant le système immunitaire de façon exacerbée. De plus, ils coûtent très cher et seulement une fraction des patients répond favorablement à ces traitements. Il est donc important d'identifier de façon plus précise les malades qui peuvent en bénéficier. Une piste pour mieux cibler les répondeurs pourrait d'ailleurs se cacher au fond de nos entrailles. Le microbiote intestinal composé de 10 000 milliards de micro-organismes hébergés par notre intestin aurait en effet une influence sur les traitements anticancéreux en général et l'immunothérapie en particulier. Une étude clinique coordonnée par **Franck Carbonnel**, chef du service de gastro-entérologie à l'hôpital Bicêtre à Paris et chercheur en épidémiologie au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations de Villejuif, et à laquelle a participé Caroline Robert, montre ainsi que la composition du microbiote intestinal prédit l'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab chez 26 patients atteints de mélanome métastatique. Pour creuser cette piste, ces chercheurs tentent aujourd'hui de manipuler le microbiote de malades par transplantation fécale. Cette pratique qui consiste à leur transférer des selles de donneurs sains sous forme de lavement est déjà utilisée pour traiter certaines infections bactériennes intesti-

nales. Un essai clinique baptisé Picasso a ainsi été mis en place l'année dernière pour évaluer la faisabilité et l'impact de la greffe fécale sur le taux et la durée de la réponse à l'immunothérapie associant l'ipilimumab et le nivolumab chez 60 patients atteints de mélanome.

Manipuler nos défenses contre le cancer

Outre celles qui utilisent les inhibiteurs de points de contrôle, d'autres stratégies thérapeutiques fondées sur l'immunité ont récemment été couronnées de succès comme celles faisant appel aux cellules CAR-T. « Leur principe consiste à prélever par prise de sang des lymphocytes T du patient avant d'y introduire *in vitro* un gène appelé CAR pour Chimeric Antigen Receptor (récepteur chimère à l'antigène en français), qui va leur permettre de reconnaître les cellules tumorales, explique Karin Tarte. Ces cellules génétiquement modifiées vont ensuite être multipliées en laboratoire avant d'être réinjectées chez le patient. » Autorisée en 2018, cette approche s'est révélée particulièrement efficace dans plusieurs cancers du sang comme la leucémie aigüe lymphoblastique, les lymphomes ou encore le myélome multiple, un cancer de la moelle osseuse.

Mais là encore on a affaire à un traitement très cher : la fabrication de ces médicaments vivants spécifiques de chaque patient coûte environ 320 000 euros ! Leur administration est par ailleurs très toxique. « Les cellules CAR-T sont très efficaces pour reconnaître les cellules tumorales et les détruisent très rapidement. Mais ces milliards de cellules détruites d'un seul coup libèrent dans le sang leur contenu, en particulier des cytokines : pro-inflammatoires qui vont occasionner une inflammation généralisée de l'organisme », explique l'immunologiste. Et même si les effets obtenus sont spectaculaires, seule une partie des patients répondent à ce type de thérapie sur le long terme. Mais cette stratégie a le mérite de mettre en place chez les patients une mémoire immunitaire dirigée contre les cellules tumorales.

Des vaccins contre les cancers ?

Le succès des immunothérapies a remis au goût du jour un concept qui, jusqu'à présent, n'a pas rencontré le succès escompté : la vaccination contre les cancers. « Puisque les immunothérapies donnent des résultats spectaculaires chez certains patients, cela confirme que les lymphocytes reconnaissent bel et bien les cellules tumorales.

⚡ **Cytokine.** Molécule de signalisation cellulaire qui agit sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction

Franck Carbonnel : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

📄 N. Chaput et al. *Ann Oncol.*, 27 mars 2017 ; doi : 10.1093/annonc/mdx108

Il est donc possible de mobiliser ces cellules immunitaires pour qu'elles détruisent la tumeur », explique **Maha Ayyoub**, professeur d'immunologie à l'université Toulouse III - Paul-Sabatier et directrice d'une équipe de recherche au Centre de recherches en cancérologie de Toulouse. Attention, on ne parle pas ici de vaccination préventive qui protège des maladies infectieuses comme la rougeole ou les oreillons, mais plutôt de vaccination thérapeutique, administrée après le diagnostic de la maladie. Celle-ci a pour but d'apprendre à notre système immunitaire à reconnaître et à détruire les cellules cancéreuses.

Plusieurs stratégies de vaccination tentent ainsi de tirer parti des « néoantigènes » propres à la tumeur de chaque patient. « Bien qu'elles soient issues de notre organisme, les cellules cancéreuses sont différentes des cellules normales, notamment à cause des altérations génétiques qui les affectent. Ces mutations font que les protéines situées à la surface de la cellule tumorale diffèrent de celles que notre système immunitaire a appris à tolérer. Ces néoantigènes tumoraux sont a priori de bonnes cibles pour développer un vaccin thérapeutique personnalisé », explique l'immunologiste qui collabore justement à l'élaboration de tels vaccins avec la société de biotechnologie Transgene. Pour les produire, plusieurs étapes sont nécessaires.

« Ces néoantigènes tumoraux sont a priori de bonnes cibles pour développer un vaccin thérapeutique personnalisé »

« À partir d'une biopsie, le génome du patient ainsi que celui de sa tumeur sont d'abord séquencés. Une trentaine de néoantigènes susceptibles de créer une réaction immunitaire efficace sont ensuite sélectionnés à l'aide de l'intelligence artificielle et intégrés dans le génome d'un virus vivant mais incapable de produire une infection. Une fois injecté chez le patient, ce virus recombinant produit les néoantigènes tumoraux qui activent le système immunitaire », détaille Maha Ayyoub.

Plusieurs essais cliniques sont d'ailleurs en cours pour évaluer la faisabilité, la tolérance et l'efficacité de cette approche. Dans l'un d'entre eux, initié par Transgene début 2021 à l'institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole, neuf patients atteints de cancers de la tête et du cou ont d'ores et déjà reçu leur vaccin personnalisé après une première ligne de traitement standard par chimio-radiothérapie. « La vaccination a ici pour but de prévenir les rechutes », précise Maha Ayyoub. Les premiers résultats montrent que le vaccin est toléré et induit bel et bien une réponse immunitaire. Outre les virus recombinants, une autre piste en vogue pour réaliser ce type de vaccination personnalisée est celle des vaccins à ARN, bien connus du grand public depuis la pandémie de Covid-19. Dans ce cas, des ARN permettant la synthèse des néoantigènes sont

directement injectés aux patients et pris en charge par leur système immunitaire. Là aussi, plusieurs essais cliniques fondés sur cette technologie sont en cours d'évaluation en France et dans le monde.

Cibler le micro-environnement tumoral

En dehors des cellules cancéreuses et immunitaires, d'autres acteurs du micro-environnement jouent des rôles importants dans le développement tumoral et intéressent donc de près la recherche. Ainsi les fibroblastes, ces cellules de soutien qui participent notamment à la fabrication de la matrice extracellulaire, interagissent également avec le système immunitaire pour favoriser la croissance tumorale. « Les cellules cancéreuses détournent les fonctions des fibroblastes à leur avantage », poursuit **Fatima Mechta-Grigoriou**, directrice de recherche Inserm qui, avec son équipe parisienne de l'institut Curie, a confirmé leur implication dans les mécanismes de résistance à l'immunothérapie et de propagation des métastases dans différents types de cancers solides. Leurs travaux montrent aussi que, à l'image des

Maha Ayyoub : unité 1037 Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

Fatima Mechta-Grigoriou : unité 830 Inserm/Institut Curie, Cancer, hétérogénéité, instabilité et plasticité

Y. Kieffer et al. *Cancer Discov.*, 1^{er} septembre 2020 ; doi : 10.1158/2159-8290.CD-19-1384

F. Pelon et al. *Nat Commun.*, 21 janvier 2020 ; doi : 10.1038/s41467-019-14134-w

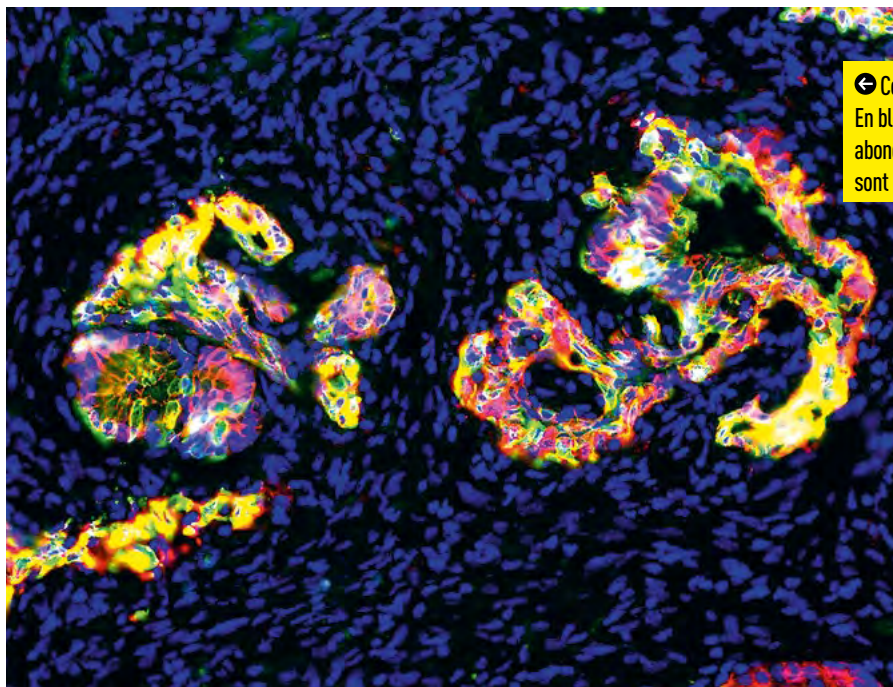
Dix nouvelles années de lutte contre le cancer

Après les plans Cancer, place à la Stratégie décennale. Annoncé par le président de la République en début d'année dernière, ce programme vise tout d'abord à maintenir et à renforcer les actions des trois plans qui se sont succédé depuis 2003. « Les plans Cancer ont en effet permis de structurer en profondeur la recherche contre le cancer en France, notamment à travers la création de l'Institut national du cancer en 2005 et la mise en place de financements publics spécifiquement dédiés à cette recherche », rappelle **Alain Eychène**, directeur adjoint de l'institut thématique Cancer de l'Inserm. Pour aller plus loin, la nou-

velle Stratégie décennale mise en œuvre par l'INCa en partenariat avec l'Inserm pour son volet recherche a défini quatre axes prioritaires en matière de soin et de recherche. Le premier s'attache à la prévention et au dépistage avec pour objectif de réduire chaque année le nombre de cancers évitables. Le deuxième vise à limiter les séquelles et à améliorer la qualité de vie des patients après le cancer. « C'est tout particulièrement important pour les enfants et les adolescents qui doivent apprendre à vivre avec les conséquences de leur maladie pendant des dizaines d'années. » Le troisième objectif est de lutter

contre les cancers de mauvais pronostic qui, bien que représentant plus de 30 % des cas, disposent de peu de solutions thérapeutiques. Quant au quatrième axe, il s'assure que les progrès bénéficient à toute la population. Pour les mener à bien, « des moyens conséquents ont été octroyés avec notamment une augmentation de 20 % du budget consacré à la recherche ». La dynamique initiée il y a près de vingt ans se poursuit donc pour lutter toujours plus contre ce fléau.

Alain Eychène : unité 1021 Inserm/Institut Curie/CNRS/Université Paris-Saclay, Signalisation radiobiologie et cancer



← Coupe de tissu pancréatique précancéreux de souris. En bleu les noyaux cellulaires des cellules immunitaires abondantes et des fibroblastes qui se sont développés et se sont infiltrés dans l'organe lors de la formation de la tumeur.

© NIH/Nathan Kraib/Univ of Utah

cellules cancéreuses, il existe dans les tumeurs une grande diversité de fibroblastes, dont certains sont associés à la tumeur : les CAF pour *Cancer Associated Fibroblast*. Deux populations de CAF semblent tout particulièrement importantes dans le développement tumoral : ceux qui expriment à leur surface les marqueurs chimiques FAP et ANTRX en cause respectivement dans la propagation métastatique et la résistance à l'immunothérapie. Pourtant « ces CAF ne sont actuellement la cible d'aucun traitement », signale la chercheuse.

Ce constat ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques dans laquelle se sont engouffrées Fatima Mechta-Grigoriou et plusieurs équipes du centre de recherche et de l'hôpital de l'institut Curie. Ensemble, elles ont conçu le projet de recherche hospitalo-universitaire Cassiopeia, qui débutera l'année prochaine. « Son but est de cibler les CAF pour lutter contre les métastases et la résistance au traitement dans les cancers du sein triple négatif¹ », précise la chercheuse. Ces cancers sont de mauvais pronostic : ils ne bénéficient pas de thérapies ciblées et sont souvent réfractaires aux

« Le projet Cassiopeia est probablement un avant-goût de ce que sera la cancérologie de demain »

immunomodulateurs. Cassiopeia tente de changer le paradigme clinique pour ces patientes à plus d'un titre. D'abord au niveau diagnostique. « Un nouveau radiotracer appelé FAPI et capable de révéler par imagerie moléculaire *in vivo* le marqueur FAP sur les fibroblastes sera utilisé pour la première fois en France pour identifier les patientes les plus à risque de résister aux traitements et de récidiver », précise la physicienne Irène Buvat, directrice du laboratoire d'imagerie translationnelle en oncologie à l'institut Curie, qui évaluera la pertinence clinique de cette méthode de détection des

CAF pour ce projet. Cette stratification des patientes sera notamment complétée par des analyses moléculaires de l'ADN tumoral circulant et de la tumeur à partir d'analyses sur cellule unique et de transcriptomique spatiale. Du côté des traitements, une nouvelle combinaison d'immunothérapies qui cible à la fois le récepteur PD-L1, exprimé par les cellules cancéreuses pour inactiver les lymphocytes T, et le récepteur TIGIT, un autre point de contrôle présent sur de nombreuses défenses immunitaires,

sera évaluée dans un essai clinique de phase II². Coordonné par François-Clément Bidard, oncologue médical à l'institut Curie et professeur de médecine à l'université Paris-Saclay, cet essai inclura 80 patientes à un stade précoce de la maladie et 80 autres à un stade métastatique. Par ailleurs, ce projet a pour ambition de développer un nouveau traitement à base de « nanocorps », de très petits anticorps robustes présentant une grande spécificité, pour cibler les CAF qui expriment le marqueur ANTRX. Au terme des cinq ans de ce projet, Cassiopeia pourrait avoir des répercussions au-delà des cancers du sein triple négatif, les CAF étant impliqués dans d'autres cancers, notamment le mélanome et des cancers du poumon, de l'ovaire ou encore de la tête et du cou. Le projet Cassiopeia est probablement un avant-goût de ce que sera la cancérologie de demain. La prise en charge future des patients atteints de cancer devrait en effet être interdisciplinaire afin d'exploiter au mieux les technologies modernes à disposition. Elle tablera également sur une combinaison de traitements – thérapies ciblées, immunomodulateurs, vaccins – qui visent différents mécanismes moléculaires pour, si ce n'est éradiquer la maladie, tout du moins la contrôler sur le long terme. ■

¹ **Cancer du sein triple négatif.** Groupe de tumeurs caractérisées par l'absence de récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et à la protéine HER2, et donc insensibles aux traitements visant ces trois cibles

² **Essai clinique de phase II.** Essai réalisé sur 100 à 300 volontaires malades avec pour objectif de déterminer la dose minimale efficace de produit et d'éventuels effets inattendus

En savoir plus :

Exposition Cancers
Jusqu'au 8 août 2023
Cité des sciences et de l'industrie, Paris 19^e
Lire p.46 de ce magazine

VIH

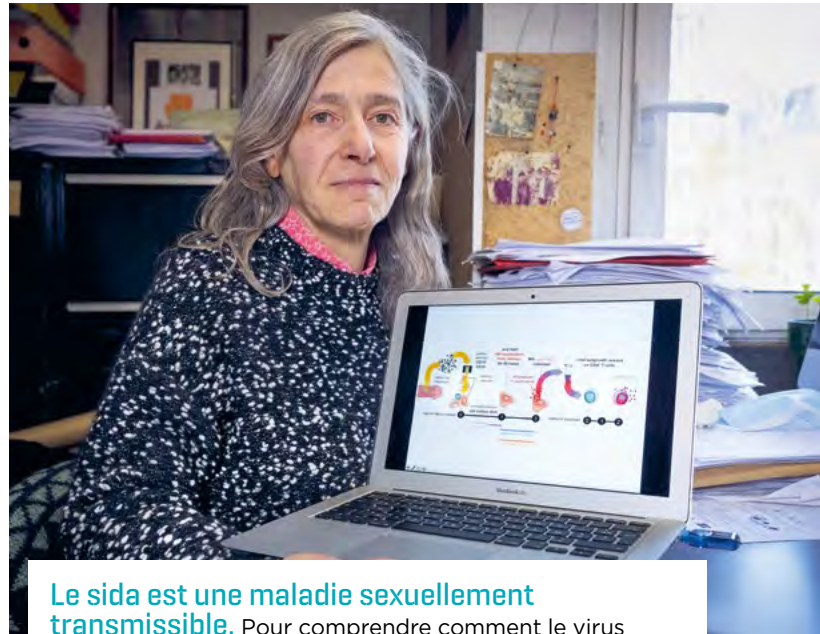
CACHE-CACHE IMMUNITAIRE

Aujourd'hui, le syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) – traité – n'est plus une maladie mortelle. La découverte dans les années 1980 de traitements efficaces qui empêchent la prolifération du virus responsable de la pathologie, le VIH, a fait basculer le sida au statut de maladie chronique. Les antirétroviraux permettent en effet au système immunitaire de récupérer après l'assaut du VIH, et de vaincre les conséquences de l'infection. Le syndrome immunitaire ne se développe plus, et les effets à long terme de l'infection ne se font plus sentir. Pour autant, le virus ne disparaît pas. On ne peut pas parler de guérison définitive. Le VIH reste dissimulé parmi les cellules du corps dans des « réservoirs », inaccessible et protégé, invisible aux défenses immunitaires, et prêt à rebondir. Derrière les portes fermées de l'[institut Cochin](#) à Paris, Morgane Bomsel et son équipe se sont lancés dans un véritable cache-cache avec le virus évasif du sida. Leur objectif est de mieux comprendre les mécanismes d'infection sexuelle par le VIH et de son évasion, en particulier au niveau des muqueuses génitales car tant que le virus reste invisible, il ne peut être ciblé et éradiqué. Décrire les réservoirs du VIH permettra ainsi de développer des stratégies thérapeutiques et préventives.





Institut Cochin : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris-Cité,
équipe Entrée muqueuse du VIH et immunité muqueuse



Le sida est une maladie sexuellement transmissible.

Pour comprendre comment le virus infecte et persiste dans le corps, Morgane Bomsel est donc remontée aux lieux premiers du crime : les organes sexuels. Aujourd'hui les mécanismes de transmission par les muqueuses lors des rapports sexuels, en particulier au niveau des organes génitaux masculins, et l'immunité génitale des muqueuses restent mal connus.



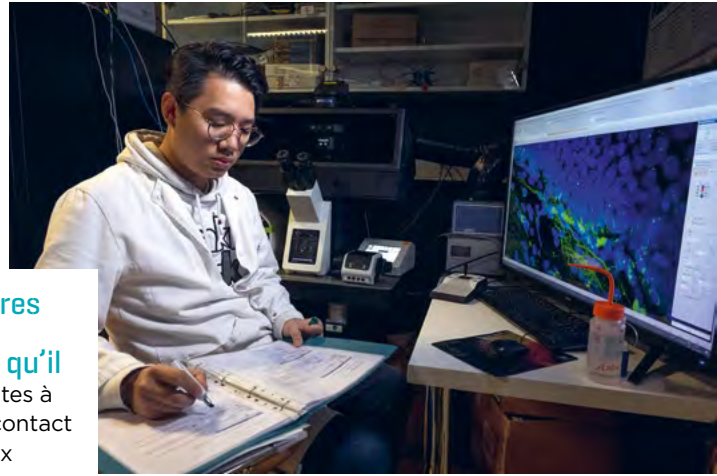
L'équipe travaille sur des cellules in vitro mais également avec du sang et des tissus humains, parfois d'individus infectés par le VIH.

Les chercheurs réceptionnent des prépuces provenant d'adultes qui se font circoncire dans le service d'urologie de l'hôpital Cochin. Il arrive même que des tissus de pénis, récupérés du service de chirurgie plastique reconstructive de l'hôpital Tenon, après des opérations de changement de sexe, soient envoyés.



La circoncision réduit de 60 % le risque d'infection des hommes par le VIH lors de rapports hétérosexuels. Il y a plus d'une dizaine d'années, l'équipe de Morgane Bomsel a montré qu'en effet la face interne du prépuce est l'une des principales portes d'entrée du virus mais pas la seule. Le VIH pénètre également au niveau de l'urètre pénien alors que d'autres régions du pénis, comme le gland ou l'extrémité de l'urètre, résistent à l'infection. Mis au contact du virus, les explants de prépuce et d'urètre permettent de visualiser les étapes de l'infection à travers les différentes structures des tissus et les interactions du virus avec les cellules du tissu humain.

L'équipe a notamment montré que les cellules immunitaires de Langerhans présentes dans l'épithélium stratifié du prépuce sont parmi les premières à capturer le VIH après qu'il ait traversé la surface de la muqueuse. Quelque peu résistantes à l'infection par le virus, ces cellules vont cependant transmettre par contact des particules infectieuses aux globules blancs, plus précisément aux lymphocytes T CD4+ des tissus, qui migreront vers le sang. C'est dans ces cellules que le VIH se reproduit et se cache à vie chez les patients infectés. Mais ce ne sont pas les seules. Boxin Huang et l'équipe s'attachent à identifier d'autres réservoirs du virus.



Dans l'épithélium de l'urètre, il n'y a pas de cellules de Langerhans, mais il contient d'autres cellules immunitaires, les macrophages [en vert]. L'équipe de Morgane Bomsel y a retrouvé le VIH (en rouge) dormant qui, réactivé, est capable de produire des particules virales infectieuses. Ces réservoirs supplémentaires doivent être pris en compte si on veut espérer un jour éradiquer complètement le virus chez les patients.



Cécilia Ramirez se nourrit de ces connaissances sur ces nouveaux réservoirs viraux tissulaires pour rechercher de nouvelles solutions thérapeutiques. Son objectif :

identifier des médicaments déjà présents sur le marché et qui pourraient spécifiquement inhiber la production du VIH, à partir de tous les réservoirs viraux, aussi bien les lymphocytes que les macrophages.





Mais l'idéal serait de bloquer complètement l'infection par le VIH.

Certaines personnes en sont capables. En dépit d'un contact fréquent avec le virus, elles ne sont jamais infectées. Comment ? Une partie de la réponse s'explique par la présence d'anticorps IgA protecteurs ciblant le virus dans leurs muqueuses génitales.

Daniela Tudor avec Inès Sahnoune et Andrea Calamarte-Cottignies, étudie les multiples activités antivirales de ces anticorps. L'équipe a ainsi décrit de nombreux mécanismes de protection impliquant ces IgA et a même développé un vaccin muqueux. Reproduisant la protection observée chez les femmes résistantes, le vaccin protège complètement de l'infection génitale chez le singe et a donné des résultats positifs dans des essais cliniques de phase I.



L'étude du processus infectieux apporte d'autres solutions préventives.

Yonatan Ganor a fait la découverte d'une molécule, le neuropeptide CGRP, sécrété suite à une sensation de chaud, de frottement, de douleur, capable de bloquer les premières étapes d'infection du prépuce par le VIH. Les neurones périphériques qui innervent les muqueuses, en produisant des neuropeptides, participent au dialogue immunitaire qui réduit l'infection par le VIH. Comprendre les mécanismes antiviraux en jeu pourrait avoir des répercussions thérapeutiques.

Le travail de l'équipe résonne dans la lutte contre d'autres virus et notamment le SARS-CoV-2.

Au début de la pandémie, Morgane Bomsel et son équipe ont reçu des échantillons muqueux et sanguins de patients sévèrement atteints par la Covid pour identifier des facteurs ou marqueurs immunitaires prédictifs de formes graves et de décès. Ils ont notamment trouvé que ces patients développent une immunité muqueuse. Cependant, les anticorps muqueux qu'ils développent, bien que persistant assez longtemps, ne sont pas neutralisants. Ils auraient même des fonctions délétères.



Aujourd'hui, la problématique évolue avec 8 % des patients infectés par le SARS-CoV-2 qui développent des Covid longs.

La latence du virus dans les cellules est quelque peu inattendue et l'équipe recherche, comme pour le VIH, la présence de réservoirs viraux qui pourraient expliquer la persistance du coronavirus dans l'organisme et devenir de nouvelles cibles thérapeutiques.

MICI

Un anticorps à la rescousse de l'intestin

À l'heure actuelle, les stratégies thérapeutiques contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ou MICI, s'emploient seulement à atténuer les mécanismes associés à l'inflammation. La *spin-off* Thabor Therapeutics travaille à un traitement par anticorps qui s'attaquerait, lui, à la cause de l'inflammation en évitant au patient de subir tous les effets secondaires des traitements existants.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Elles affectent plus de sept millions de personnes dans le monde, dont plus de 210 000 en France. Elles se caractérisent par une inflammation plus ou moins étendue du tube digestif. L'origine de ces



↑ Eric Chevet et Eric Ogier-Denis, deux des fondateurs de Thabor Therapeutics

pathologies est encore inconnue et les hypothèses sont centrées sur le système immunitaire, l'environnement et le microbiote. Parmi les traitements disponibles, les immunosuppresseurs et les biothérapies (anti-TNF, anti-interleukines, anti-intégrines) qui réduisent l'emballement du système immunitaire, et en dernier recours la chirurgie pour une résection des parties du tube digestif lésées. Ces traitements ont cependant de sérieuses limites : effets secondaires notoires, perte d'efficacité et émergence de résistances sur le long terme, vulnérabilité aux infections, réduction de la qualité de vie, accroissement du risque de développement de tumeurs de type lym-

↓ L'identification de protéines et la compréhension de leurs interactions est au cœur de l'activité de l'entreprise.

phomes... Ce sont ces effets que compte bien éviter Thabor Therapeutics, une *spin-off* de l'Inserm créée en 2021, avec une biothérapie innovante à base d'anticorps monoclonaux qui ciblent les mécanismes de l'inflammation plus en amont que ceux actuellement visés. Une innovation qui résulte du travail de ses fondateurs : Eric Chevet et Eric Ogier-Denis, chercheurs Inserm, et Xavier Treton, professeur de gastro-entérologie à l'AP-HP.

AGR2 : no stress pour le réticulum endoplasmique

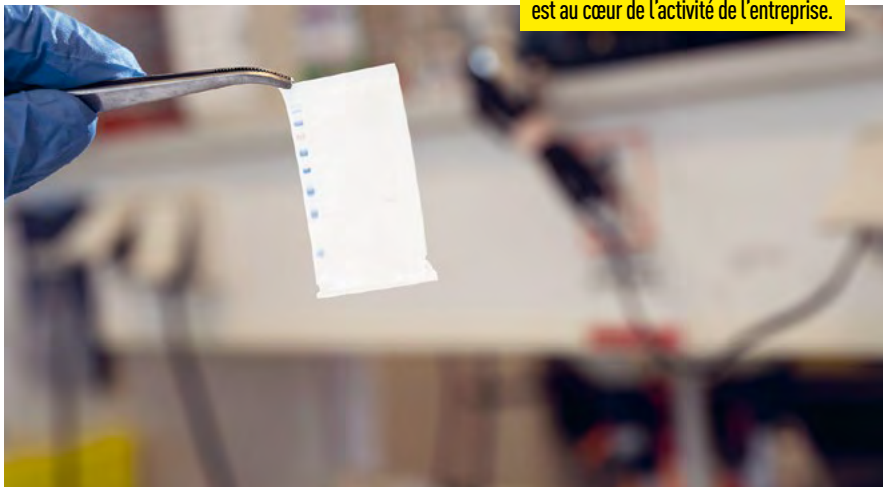
Les chemins de ces trois scientifiques se sont croisés en 2010 lors de la thèse de science que Xavier Treton réalisait au sein de l'équipe d'Eric Ogier-Denis, qui raconte : « Le sujet portait sur le stress du réticulum endoplasmique chez des patients atteints de rectocolite hémorragique. Or, l'un des rares spécialistes français du domaine était à l'époque Eric Chevet, que j'ai donc contacté. » Eric Chevet est, en effet, un expert du réticulum endoplasmique qu'il étudie depuis son post-doctorat, démarré en 1997 à l'université McGill de Montréal. En 2001, il

⚡ **Anticorps monoclonal.** Protéine fabriquée en laboratoire et capable de reconnaître spécifiquement une autre molécule

⚡ **Réticulum endoplasmique.** Compartiment de la cellule où s'opère la fabrication des protéines

Eric Chevet : unité 1242 Inserm/Université de Rennes, Stress, oncogénèse et signalisation

Eric Ogier-Denis, Xavier Treton : unité 1149 Inserm/Université Paris-Cité, Centre de recherche sur l'inflammation



y officie en tant que professeur adjoint et en 2006, il intègre les laboratoires de l'Inserm à Bordeaux puis, en 2015, à Rennes au Centre de lutte contre le cancer Eugène-Marquis. « Mon domaine de recherche depuis mon post-doc concerne les fonctions du réticulum endoplasmique, en particulier la réponse au stress dû aux maladies : principalement le cancer et certaines pathologies pro-carcérogènes comme les maladies inflammatoires chroniques », précise le chercheur. Éric Ogier-Denis est, quant à lui, recruté à l'Inserm en 1990. Depuis 2002, il mène des recherches sur les MICI, notamment au sein de l'équipe Inflammation intestinale de l'institut Inflammex dont il prend la direction en 2007.

Au début des années 2010, les deux chercheurs s'intéressent aux mécanismes fondamentaux qui régissent la biologie du réticulum endoplasmique. « Nous travaillons sur la sécrétion d'une protéine en particulier, appelée AGR2, explique Éric Chevet. C'est une protéine qui réside normalement dans le réticulum endoplasmique et qui est sécrétée de manière anormale en condition de stress. Nous avons identifié une vingtaine de protéines qui en contrôlent la sécrétion et dont l'expression est dérégulée chez les patients atteints de la maladie de Crohn. » Cette découverte leur permet alors d'associer la sécrétion d'AGR2 à cette maladie. En parallèle, ils démontrent qu'en condition de stress cellulaire, la protéine AGR2 est sécrétée dans le milieu extracellulaire où elle joue un rôle pro-inflammatoire, une des caractéristiques de la maladie de Crohn.

« Nous nous sommes évertués à démontrer cela dans des modèles cellulaires. » Et en 2019, ils publient leurs résultats.

Sur la voie d'un traitement

« Les données expérimentales que nous avions étaient vraiment intéressantes pour la maladie de Crohn ainsi que d'autres maladies inflammatoires des muqueuses. Elles laissaient entrevoir un nouveau paradigme thérapeutique dans la prise en charge clinique de ces maladies : une biothérapie, utilisant un anticorps monoclonal, qui ne toucherait pas les capacités immunitaires des patients contrairement aux traitements habituels », ajoute Éric Ogier-Denis. L'anticorps dirigé contre AGR2 bloque en outre ses fonctions vis-à-vis de ses cellules cibles, qu'elles soient épithéliales, fibroblastiques ou immunitaires. Forts de cette nouvelle piste thérapeutique, les scientifiques, qui n'en sont pas à leur première création de biotech, déposent un brevet par l'entremise d'Inserm Transfert. La genèse de Thabor Therapeutics pour l'exploiter est initiée avec la recherche d'investisseurs. En 2021, la société de capital-risque AdBio Partners, anciennement Advent France Technology, met 1,5 million d'euros sur la table pour amorcer le projet. La société est créée en juin 2021.

« Au cours de l'année 2022, nous avons pu valider notre piste dans un système vivant. Outre une efficacité thérapeutique vigoureuse, nous n'avons relevé aucun effet secondaire, aucune toxicité chez la souris. C'est rassurant et extrêmement encourageant. Cela nous permet enfin d'envisager d'éventuels traitements pour les patients qui souffrent de la maladie de Crohn », s'enthousiasme Éric Chevet. Les études précliniques étant bouclées, il faut désormais des fonds supplémentaires pour poursuivre sur la voie d'un traitement. Depuis juillet, l'entreprise bénéficie d'une enveloppe de 2 millions d'euros via le plan Deeptech de Bpifrance. Mais c'est encore insuffisant pour progresser. « Nous sommes en recherche d'une nouvelle tranche de financement de 6 millions d'euros, confie Jérémie Mariau, président de Thabor Therapeutics. Pour atteindre l'essai clinique, qui pourrait démarrer fin 2025, cela nécessite 8 millions supplémentaires et 17 de plus pour les mener. » Dans les plans, Xavier Treton sera investigateur principal de l'essai clinique. Si ce dernier s'avérait concluant, la commercialisation de ce nouveau traitement pourrait ainsi être lancée à l'horizon des années 2030.

Pascal Nguyen

RETOUR SUR...

Healshape prépare ses essais cliniques

À l'automne 2021, nous nous étions rendus dans les locaux en cours d'aménagement près de Lyon de la start-up Healshape*. L'entreprise menait alors ses essais précliniques sur sa technique de reconstruction mammaire innovante à base d'une matrice 3D bio-imprimée. La jeune pousse a depuis remporté le prix « 10 000 start-ups pour changer le monde » dans la catégorie Santé du concours organisé par *La Tribune*. Et en juin dernier, elle a réalisé une levée de fonds de six millions d'euros pour lancer ses essais cliniques avec des patientes ayant subi une mastectomie. Un calendrier que nous avait détaillé Sophie Brac de La Perrière, dirigeante de la société, lors de notre rencontre.

* voir *Magazine de l'Inserm* n° 51, *Entreprendre* « Imprimer pour régénérer », p. 40-41

⬇ L'inhibition d'AGR2, identifiée par les équipes de Thabor Therapeutics, pourrait transformer en profondeur le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin.



Bioéthique

Ouvrir encore davantage la recherche sur l'embryon ?

Cet été, deux équipes de recherche ont cultivé in vitro des modèles d'embryons de souris plus de 8 jours, soit près de la moitié de la durée de gestation naturelle des rongeurs. De telles avancées poussent à s'interroger sur le cadre actuel des recherches menées sur l'embryon humain. Autorisées et encadrées depuis 2013 en France, celles-ci peuvent, depuis 2021, porter sur le développement des cellules embryonnaires durant leurs 14 premiers jours, contre 7 auparavant. Ce délai est-il éthiquement légitime ou grève-t-il la recherche de connaissances précieuses pour la santé reproductive ? Des modèles animaux permettraient-ils d'en savoir autant que l'embryon humain ? Et que penser des recherches sur les modèles cellulaires créés pour étudier un aspect précis du développement embryonnaire : doivent-elles être limitées par les mêmes considérations éthiques ? Au moment où les projets subissent les attaques récurrentes d'une fondation associative, une chercheuse clinicienne et deux membres du comité d'éthique de l'Inserm analysent la situation.

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

Comité d'éthique de l'Inserm. *La recherche sur les embryons et les modèles embryonnaires à usage scientifique (MEUS)*, 2019 ; ffinserm-02111023f

En savoir plus :

P. Jouannet, B. Baertschi et J.-F. Guérin, *Recherches sur l'embryon : dérive ou nécessité ?*, Inserm/Le Muscadier, coll. « Choc santé », 2019

Julie Steffann

chercheuse à l'institut Imagine (unité 1163 Inserm/Université Paris-Cité), responsable d'une unité de médecine génomique des maladies rares à l'hôpital Necker-Enfants malades, Paris



©Coll. privée

OUI

On connaît très mal la physiologie du développement embryonnaire précoce humain, alors que les deux tiers des embryons ne parviennent pas à l'état de fœtus, que ce soit en fécondation in vitro (FIV) ou, sans doute, in vivo, et que moins du tiers des couples a un enfant suite à une FIV.

Aujourd'hui, pour pallier ces échecs, nous augmentons le nombre de tentatives ; mieux vaudrait chercher à comprendre ! Certes, modèles animaux et modèles embryonnaires humains aident à formuler des hypothèses sur les causes de ces échecs, mais ils ont leurs limites. Par exemple, la majorité des embryons humains ont des anomalies chromosomiques néfastes à leur développement, contrairement à ceux de souris. Pourquoi ? La loi réserve désormais nos recherches aux 14 premiers jours de l'embryon, au motif que son système nerveux se forme ensuite. **Il est toutefois étrange d'interdire la recherche, y compris avec des protocoles éthiques stricts, dans la fenêtre temporelle où apparaissent les anomalies des systèmes nerveux, rénal et cardiaque. Certains croient ainsi lutter contre l'eugénisme, mais ces craintes relèvent du fantasme idéologique** : il est extrêmement difficile de conserver des embryons en vie au-delà de 6 jours ! Est-ce la crainte que l'embryon soit démythifié par une boîte de Petri ? Nous avons besoin d'une loi qui encadre au lieu d'interdire, et surtout d'une volonté politique qui encourage et soutienne la recherche sur l'embryon. Dans un contexte de frilosité publique, nos projets sont fragiles et attaqués. Ils sont pourtant financés à 100 % par le milieu associatif, ce qui prouve qu'ils suscitent une attente réelle au sein de la société. Un jour, nous guérirons peut-être les embryons conçus par FIV et atteints de maladie génétique : les nouvelles techniques d'édition du génome pourraient corriger ces gènes défectueux. Mais en amont, la recherche est indispensable !

Pierre Jouannet

professeur émérite, spécialiste de la biologie de la reproduction, membre du comité d'éthique de l'Inserm



© Coll. privée

Bernard Baertschi

professeur de philosophie à l'Université de Genève, membre du comité d'éthique de l'Inserm



© Dominique Baertschi

OUI

Aujourd'hui, la recherche sur l'embryon humain est rendue très difficile par les ambiguïtés de la loi et les interprétations qui en sont faites. Le législateur ne distingue

pas l'embryon – qui par son inscription dans un projet parental est une personne potentielle – des « modèles embryonnaires à usage scientifique » (MEUS). Ces modèles sont créés in vitro uniquement pour répondre à des questions scientifiques et médicales majeures. Les confondre avec des embryons, comme le fait la loi, c'est handicaper la recherche. Ainsi, des MEUS peuvent être créés à partir de cellules souches[∴] pour étudier les différenciations cellulaires et tissulaires qui conduisent à la formation des organes et à la morphogénèse embryonnaire. Une meilleure connaissance de cette étape des premières semaines de la vie est essentielle, d'un point de vue fondamental, pour expliquer l'origine de fausses couches et de malformations de l'enfant, mais aussi de pathologies qui peuvent se manifester bien après la naissance. Malheureusement, ces recherches sont impossibles en France, alors qu'aucun transfert des MEUS dans l'utérus ne pourrait être envisagé étant donné qu'ils seraient incapables de s'implanter dans la muqueuse utérine. **L'encadrement réglementaire des recherches devrait mieux distinguer celles menées sur des embryons susceptibles de devenir des personnes et celles impliquant des modèles embryonnaires dont la finalité est l'amélioration des connaissances médicales et scientifiques.** Cet encadrement devrait permettre aux chercheurs de mener leurs travaux de façon éthiquement responsable dans le respect dû à la personne humaine et à l'embryon lui-même. Et leur éviter d'être en permanence confrontés aux actions de ceux qui souhaitent empêcher en France, par tous les moyens et quoiqu'il en coûte, toute recherche ayant trait à l'embryon humain. Pour mieux lutter contre la stérilité, pour améliorer nos connaissances de tous les âges de la vie humaine, il est urgent de mieux connaître l'embryon.

[∴]**Cellule souche.** Cellule capable de se multiplier par division et de se différencier en de nombreux autres types cellulaires

OUI

Au nom de quels enjeux éthiques la recherche sur l'embryon humain mérite-t-elle un encadrement législatif à part ? En France,

le consentement ne peut être donné que pour un embryon dénué de projet parental, il doit être éclairé et peut être retiré dans les trois mois. Ce cadre ne fait pas débat, mais les « modèles embryonnaires à usage scientifique » (MEUS) pourraient faire rebondir la question : faudrait-il un consentement spécifique pour utiliser les cellules souches d'un individu ? À qui appartiennent-elles ? Or ce point relance aussi la question du statut de l'embryon. D'où vient le respect que certains lui prêtent ? **Dans nos sociétés, nous attribuons un statut moral à des individus possédant des traits que nous valorisons. Quels sont ceux de l'embryon ? Il n'est pas doué de raison.** Plus il approche de la naissance, plus il acquiert des capacités humaines, ce qui peut justifier de lui attribuer un statut moral graduel. Est-il cependant d'emblée une « personne humaine potentielle » ? Peut-être au sens où chacun est un dirigeant potentiel : si les conditions sont réunies, il peut le devenir. Mais les MEUS et les embryons étudiés en recherche ne seront jamais des personnes puisqu'il est interdit de les implanter. Seul le projet parental justifie de traiter l'embryon comme une personne en devenir. Dès lors, pourquoi avoir restreint la recherche sur l'embryon à ses 14 premiers jours de vie, sur le modèle du rapport Warnock qui fixait, dès 1984, le cadre éthique des recherches sur l'embryon humain au Royaume-Uni ? C'est que, à partir de cette limite, un embryon scindé en deux ne se dédouble plus, il meurt. Donc, s'il fallait dire quand commence l'individu, ce serait là. Or seul un individu est susceptible d'être protégé juridiquement. Pour autant, avoir une unité organique ne suffit pas pour être une personne humaine.

SOBRIÉTÉ ÉNERGÉTIQUE

L'Inserm se met au vert

L'Inserm vient de publier son Plan de sobriété énergétique et d'exemplarité. L'occasion de revenir sur quelques expériences concrètes déjà mises en œuvre dans des laboratoires pionniers.

L'État a initié en 2020 un plan de sobriété énergétique. Cette politique repose sur 20 engagements dont certains sont déjà déclinés à l'Inserm, comme le forfait Mobilités durables pour les agents qui ont recours au vélo ou au covoiturage. Pour aller plus loin, le plan de l'Institut porte de nouvelles mesures qui visent à réduire fortement les dépenses énergétiques. En parallèle de ce mouvement national et institutionnel, certains laboratoires précurseurs ont développé des politiques écoresponsables, à l'image du Centre d'immunologie et des maladies infectieuses (Cimi) à Paris.

Réduire l'impact des laboratoires

Pour Carine Marinach, ingénieure de recherche au Cimi-Paris, il est important d'inscrire la démarche dans son histoire. Elle date cette prise de conscience de la tribune publiée en 2019 dans *Le Monde* par le collectif Labos 1point5. Mieux comprendre

et réduire l'impact environnemental des activités du laboratoire : tel sera l'objectif du comité écoresponsable (nommé Greenlab) qu'elle contribue à créer la même année... au moment où la Covid-19 s'abat sur le monde. Malgré ce contexte, le comité établit dès 2020 un premier bilan carbone. Surprise : il s'avère très différent de ceux d'autres membres de Labos 1point5, pour qui les déplacements des chercheurs pèsent souvent lourd dans la balance. Au Cimi, ce sont les achats de consommables et de produits chimiques qui seront l'axe principal d'amélioration. « *Comprendre les logiques de ces bilans est indispensable. Mais cela prend du temps et nécessite une implication qui fait parfois défaut*, insiste Carine Marinach. *Néanmoins, les choses avancent et nous espérons rédiger une charte qui s'intégrera à terme au règlement du laboratoire : les pratiques évolueront d'autant plus si les décisions sont soutenues par nos tutelles.* »

Les spécificités de la recherche

Pour mettre en œuvre une politique de réduction efficace, il est indispensable d'ana-



lyser les protocoles de recherche à chaque étape en s'appuyant sur trois principes : réduire, réutiliser, recycler. Outre l'engagement en faveur d'achats plus responsables, par exemple auprès de fournisseurs locaux (a minima européens), certains laboratoires souhaitent développer une chimie « verte » avec des processus moins impactants. Se posent alors des questions particulières comme celle de la contamination, notamment en recherche infectieuse. Pour répondre à ces spécificités, la communication autour des pratiques est précieuse. Ainsi, lors du dernier congrès du LabEx ParaFrap, qui réunit les principales équipes françaises en parasitologie, un poster sur l'écoresponsabilité a été présenté par... le Cimi-Paris et a été l'occasion d'échanges fructueux. « *Notre comité Greenlab s'appuie sur la formation et la communication, par la mise en place d'un réseau dédié et d'une démarche commune aux centres de recherche de la Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière (notamment via l'association A2CUPS), ainsi que par des interventions auprès des jeunes* », se réjouit Carine Marinach. Sensibiliser la nouvelle génération : quoi de mieux pour aller vers un avenir (un peu plus) vert ?

Marie-Charlotte Ferran

Collectif de chercheurs pluridisciplinaire, Labos 1point5 vise à promouvoir des pratiques de recherche plus sobres et à construire une autre éthique de la recherche. Sa lettre d'information sur l'écoresponsabilité des laboratoires est riche d'enseignements.

labos1point5.org

En savoir plus :

pro.inserm.fr lance un appel à témoignages dans sa rubrique sur l'écoresponsabilité, où l'on peut télécharger le Plan de sobriété énergétique et d'exemplarité.



Santé mentale

L'Inserm et le CNRS lancent PropSy

« C'est le programme que nous attendions sur la santé mentale parce qu'il y a des besoins criants. Ce domaine est sous-dimensionné en matière de recherche dans notre pays », a affirmé Gilles Bloch, le PDG de l'Inserm, lors du lancement du projet-programme en psychiatrie de précision PropSy, le 27 octobre dernier. Doté de 80 millions d'euros sur cinq ans, ce programme d'envergure porté par l'Inserm et le CNRS dans le cadre des programmes et équipements prioritaires de recherche (PEPR) est centré sur quatre des troubles psychiatriques les plus invali-

dants : le trouble bipolaire, les troubles dépressifs majeurs, la schizophrénie et les troubles du spectre de l'autisme. Il ambitionne de développer la psychiatrie de précision, qui s'appuie sur une imagerie de pointe et la recherche de marqueurs biologiques pour révolutionner le diagnostic et la prise en charge des patients. Il rassemble des partenaires aux compétences reconnues et complémentaires tels que la fondation Fondamental, le CEA, Sorbonne Université, l'Université de Bordeaux, l'Université de Lille, l'Université Paris-Cité et l'Université Paris-Est Créteil.



©Inserm

COMITÉ D'ÉTHIQUE

Un colloque autour des données massives de santé

À l'ère de la science ouverte, collaborative et responsable, il paraît essentiel de se pencher sur les enjeux scientifiques, sanitaires et sécuritaires, ainsi que sur les questions politiques, économiques et juridiques soulevées par les données de santé massives. C'est autour de ces thématiques que s'est tenue la journée annuelle du comité d'éthique de l'Inserm le 8 novembre dernier à Paris. Environ 400 personnes, dont la moitié en présentiel, ont assisté aux interventions de Marie Zins, médecin épidémiologiste, co-coordinatrice de la cohorte Constances ; Marc Cuggia, PU-PH en biostatistiques et informatique médicale, initiateur du Ouest Data Hub ; Ségolène Aymé, médecin généticienne et épidémiologiste, vice-présidente du conseil scientifique du Health Data Hub ; Catherine Aumond, référent numérique ; Emmanuel Didier, membre du Comité consultatif national d'éthique ; et Christine Froidevaux, membre du Comité national pilote d'éthique du numérique. Une table ronde animée par Christine Dosquet, présidente du comité d'évaluation éthique de l'Inserm et membre du comité d'éthique, a clos cette journée riche en échanges.

Revoir le colloque prochainement sur : inserm.fr

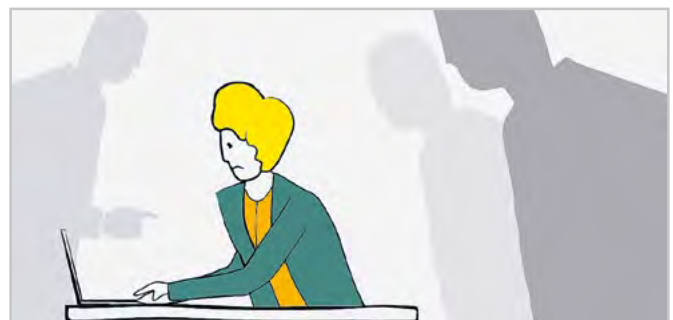


VIOLENCES SEXUELLES

Recueillir et traiter les signalements

En tant qu'employeur public, l'Inserm a mis en place un dispositif pour recueillir et traiter les signalements des situations de violence, de discrimination, de harcèlement et d'agissements sexistes sur le lieu de travail. Il y asso-

cie des mesures d'accompagnement, de protection et d'orientation des victimes. Ce dispositif s'inscrit dans le cadre du plan pour l'égalité professionnelle de l'Institut et fait l'objet d'une rubrique pratique détaillée, accessible aux



©Inserm/Frédérique Koutikoff

personnels de l'Inserm ainsi qu'à tous les professionnels de la recherche en santé sur Inserm pro.

Consulter la rubrique : pro.inserm.fr > ressources humaines > protection contre les violences

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

EXPOSITION CANCERS

« Une exposition sur les cancers : quelle drôle d'idée ! » : c'est peut-être ce que vous vous êtes dit en découvrant le titre de la toute dernière exposition de la Cité des sciences et de l'industrie à Paris, en partenariat avec l'INCa et l'Inserm. Et pourtant, le défi est relevé : aborder les cancers de manière à la fois scientifique et humaine pour contribuer à briser le silence qui entoure cette maladie encore trop souvent taboue. L'exposition pourra ainsi intéresser un large public car nous sommes tous, d'une manière ou d'une autre, concernés par le cancer.



Dès l'entrée, ce qui frappe, c'est la beauté des installations qui rythment le parcours, qu'il s'agisse de mises en scène audiovisuelles ou de grandes sculptures. La scénographie s'ouvre ainsi sur un crabe transparent surdimensionné sur lequel est projeté un film d'animation qui présente le cancer dans une approche darwinienne : l'occasion d'apprendre que la maladie est apparue il y a environ 500 millions d'années et qu'elle touche également les plantes et les animaux. Allongé sous un dôme, comme dans un planétarium,

le public est ensuite invité à découvrir un autre film qui explique les mécanismes de la cancérogénèse et ses fondamentaux. Une fois la maladie globalement comprise, place aux multiples outils de détection et de diagnostic via un genre de mannequin constitué d'images médicales : radiographie, scanner, endoscopie, IRM, TEP, scintigraphie, tomoscintigraphie... Autant de techniques qui, complétées par la biopsie, contribuent à poser le diagnostic.

C'est justement la déflagration de l'annonce du diagnostic du cancer qui est au cœur de l'exposition, dans une mise en scène spectaculaire. Deux projections immersives viennent ainsi illustrer ce moment charnière de la vie des malades, abordant l'importance de la psyché et l'écosystème des soins qui contribue à améliorer leur quotidien. Heureusement, la recherche progresse : tel est le message positif porté par les onze chercheurs, Inserm pour un grand nombre, qui esquissent alors un

panorama des travaux en cours et témoignent de l'inventivité scientifique mobilisée contre la maladie. Les fibroblastes comme traitement, la biopsie liquide comme outil de pointe, l'immunothérapie comme arme de précision... autant de domaines prometteurs toujours au service de la santé des patients. Dans l'espace suivant, une pièce de théâtre filmée en quatre actes recense les traitements. Quatre malades atteints des quatre cancers les plus fréquents (cancer du sein, colorectal, du poumon et de la prostate) racontent leur parcours de soins et nous font découvrir la pluralité des cancers. Enfin, un kiosque lumineux sur les facteurs alimentaires et environnementaux et un dispositif traitant du lien entre travail et cancers annoncent la dernière partie de l'exposition. Dédiée à la santé publique, celle-ci présente l'histoire des campagnes de prévention et, de manière plus générale, l'évolution des politiques de santé face aux cancers. De l'intime au politique : la boucle est bouclée et le visiteur repartira avec des leviers pour agir via un dispositif qui, en 3 minutes, lui permettra d'analyser son mode de vie et ses facteurs de risque.

Il sort ainsi serein et confiant de cette expérience : mieux connaître la maladie et ses traitements, c'est être mieux armé pour l'affronter. Et il peut alors se dire : *« Une exposition sur les cancers : quelle bonne idée ! »*

Marie-Charlotte Ferran

Jusqu'au 8 août 2023, tous les jours sauf le lundi de 10 h à 18 h et jusqu'à 19 h le dimanche
À partir de 14 ans
Cité des sciences et de l'industrie, Paris 19^e
Réservation et infos pratiques :

cite-sciences.fr



© Romain Moretto

⬇️ L'exposition s'intéresse aux cancers dans leurs dimensions tant intime que politique.



© N. Breton/EPPICS

LA SEMAINE DU CERVEAU



Coordonnée par la Société des neurosciences, la Semaine du cerveau est une manifestation internationale qui sensibilise le grand public à l'importance de la recherche sur le cerveau.

L'Inserm sera, cette année encore, partenaire de l'évènement avec notamment une émission **30' santé** consacrée à la migraine, diffusée le 14 mars à 20 h 30 sur la chaîne YouTube de l'Inserm puis disponible en replay.

À noter à **Paris**, dans le cadre de son partenariat avec MK2 et le CNRS, l'Inserm proposera un ciné-débat dédié aux pouvoirs de notre cerveau avec le film *The Truman Show*.

À **Toulouse**, au Quai des savoirs, un cycle de conférences sera donné par des chercheurs Inserm autour notamment de l'épilepsie ; de la neuro-inflammation, avec Anne Astier de l'Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires ; et de la préparation mentale des pompiers, avec Lilian Fautrelle du Toulouse neuroimaging center (ToNIC). Enfin, un débat autour du documentaire réalisé dans le service de Xavier de Boissezon, également chercheur à ToNIC, évoquera le parcours de rééducation-réadaptation de patients ayant une lésion cérébrale post-AVC.

13 - 19 mars 2023
Dans toute la France et 45 pays dans le monde
Programme complet :
> semaineducerveau.fr

INSERM LIVE

MÉDITATION, HYPNOSE... SE SOIGNER PAR LA CONSCIENCE

Méditation pour calmer l'anxiété, hypnose contre la douleur et en chirurgie... Longtemps ignorées, ces méthodes sont désormais rentrées dans les laboratoires et à l'hôpital. Elles ont montré leur efficacité contre certaines maladies chroniques et en oncologie. Que sont ces techniques alternatives ? Comment la recherche et l'hôpital intègrent-ils ces outils ? Quelles en sont les limites ? Retrouvez en direct sur la chaîne YouTube de l'Inserm Gaël Chételat, directrice de recherche Inserm au groupement d'intérêt public Cyceron de Caen (unité 1237) ; Marie-Élisabeth Faymonville, anesthésiste-réanimatrice responsable du Centre de la douleur du CHU de Liège en Belgique et pionnière en Europe de l'hypnose à l'hôpital ; Dominique Frau, pratiquante de méditation ; ainsi qu'un patient bénéficiaire d'une hypnosédation.

26 janvier à 19 h

À revoir sur :

> la chaîne YouTube de l'Inserm



© Adobe Stock



© Inserm, nov. 2022

30' SANTÉ

ARNm : VACCINS ET AUTRES PROMESSES

Que se cache-t-il vraiment derrière l'ARN messager (ARNm) ? Faut-il en avoir peur ? Les recherches autour de l'ARNm vont-elles révolutionner la médecine ? Autant de questions dont débattent les experts Inserm Marie-Paule Kieny, vaccinologue, ancienne directrice de recherche Inserm ; Bruno Pitard, chercheur au sein de l'unité Immunologie et nouveaux concepts en immunothérapie ; et Palma Rocchi, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche en cancérologie de Marseille.

À revoir sur :

> la chaîne YouTube de l'Inserm

À l'heure où les sources d'information sur la santé et la médecine se multiplient, et où la fréquentation d'Internet sur ces sujets est en forte hausse, À votre santé ! permet de dépasser les idées préconçues et d'obtenir des réponses objectives, fiables et scientifiques. Tout au long du mois de mars 2023, de multiples animations, discussions, ciné-débats, expositions... seront proposés dans ce festival initié par l'Inserm et La Nef des sciences, sous la coordination d'Accustica et de l'Université de Lorraine.

13 - 19 mars 2023

Région Grand Est

Programme complet :

> inserm.fr/delegation/est

PARTAGE DES SAVOIRS

LA NUIT BLANCHE DES CHERCHEUR-ES

Allier la culture et l'esprit festif, tel est le pari relevé par La nuit blanche des chercheur-es organisée depuis six ans par Nantes Université. L'occasion idéale pour découvrir les prémices de certains projets ou encore comprendre et aborder avec les chercheurs les grandes problématiques de demain. L'Inserm s'associe à cette nouvelle édition qui a pour thème « Vibrations ». Mettez-vous au diapason et venez découvrir le monde vibrant de la recherche nantaise !

FESTIVAL

À VOTRE SANTÉ ! LE MOIS DE LA SANTÉ EN GRAND EST



MÉDIATION RESPIRE ! : UN JEU POUR PARLER MALADIES RESPIRATOIRES ET SANTÉ PUBLIQUE

Un jeu de société qui évoque une situation de crise épidémique sur fond de maladies respiratoires, de virus émergents et de pollution. Votre mission, si vous l'acceptez, est de définir et de mettre en place les meilleurs plans d'action pour sauver la population. Baptisé Respire ! , ce projet de médiation scientifique porté par le pôle Communication Île-de-France de l'Inserm est inédit mais d'une troublante actualité. Présentation et décryptage avec Mehdi Six, responsable communication.



Comment est né ce projet et de quoi s'agit-il ?

Mehdi Six : Respire ! est un jeu de plateau co-créé par l'Université Paris-Saclay et notre équipe, avec la collaboration de celle de Rachel Nadif, chercheuse au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP) à Villejuif, et d'étudiants en médiation scientifique bordelais. Ce projet tutoré encadré par l'Inserm a abouti, au bout de deux ans de travail, à ce jeu qui parle de climat, de santé, de maladies respiratoires et de santé publique. Initié en 2019, il a été grandement influencé par la pandémie de Covid. Ce n'est pas un

jeu comme les autres, l'idée est de parler différemment de science et de recherche. Avec l'aide d'une agence spécialisée en *game design*, nous avons essayé de trouver un équilibre entre le plaisir de jouer et celui d'apprendre. Présenté lors des Utopiales de Nantes fin octobre, Respire ! suscite un vif intérêt, notamment dans les établissements scolaires auxquels il est pour l'instant prêté sur demande.

Une partie de Respire ! , ça se joue comment ?

M. S. : Le jeu est destiné à un public de plus de 12 ans. La partie se joue à 4 ou 8, et dure entre 1 h et 1 h 30. Elle se déroule dans une ville fictive composée de différents quartiers. Chaque joueur représente un acteur (la mairie, le laboratoire d'analyse, le centre de recherche, ou l'hôpital) et dispose de différentes ressources (personnel technique, subventions, masques, indicateurs de pollution, outils de communication...). Les 4 entités vont devoir réaliser des actions à court et moyen terme pour sauver la population, une partie s'étalant sur 8 saisons, chacune (printemps, hiver...) amenant son lot de circonstances spécifiques.

Les habitants sont définis par une série de caractéristiques (sportif, fumeur...) et un score de vulnérabilité. La partie est gagnée si, à la fin des deux années, moins de deux habitants sont hospitalisés au terme de choix stratégiques et d'une dynamique collaborative. Notre objectif est d'amener vers un débat de fond et de faire comprendre qu'en matière d'épidémie et de santé publique, tout le monde est dans le même bateau : la victoire, comme la défaite, sera collective.

Quels sont vos objectifs et les enjeux autour de ce projet ?

M. S. : Les objectifs sont triples : faire de la médiation autrement et communiquer sur l'activité de l'Inserm ; parler des maladies respiratoires, notamment asthme, rhinite, allergies, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ; et enfin sensibiliser aux enjeux de santé publique et aux interactions nécessaires entre les différentes institutions. Le jeu s'accompagne d'un livret de vulgarisation scientifique, qui permet d'approfondir les fondements des thématiques abordées et de faire le lien avec le site inserm.fr. Nous parlons aussi de prévention avec les gestes de maintien d'une bonne santé respiratoire. C'est finalement un jeu très complet !

Propos recueillis par Alexandra Foissac

À partir de 4 joueurs (ou équipes) ; public : collégiens (dès 12 ans), lycéens, adultes ; durée : 1 h à 1 h 30

Vous êtes enseignant, animateur, ou chargé de projets, et ce jeu vous intéresse ? Contactez :

communication.idf@inserm.fr





2 février 2023
Stereolux, la Halle 6 Ouest,
Nantes
Programme complet :
> nbc.univ-nantes.fr

SCIENCE EN DIRECT

LES MOUSTIQUES SONT-ILS LES FUTURS MAÎTRES DU MONDE ?

Cette vidéo, réalisée dans le cadre de la Fête de la science 2022, donne la parole à Stéphanie Blandin, chargée de recherche Inserm en infectiologie et ambassadrice de L'Institut pour cet évènement national ; Claire

Les moustiques sont-ils les futurs maîtres du monde ? - Science En Direct 2022



© L'Esprit sorcier, oct. 2022

Lajaunie, chercheuse en droit de l'environnement au laboratoire Population, environnement, développement, à Marseille ; et Laëlia Benoit, chercheuse Inserm spécialiste de l'éco-anxiété. Quel est le lien entre changement climatique et prolifération des moustiques ? Comment ces petites bêtes se défendent-elles contre les parasites et les virus ? Et comment traiter les moustiques pourrait nous protéger des maladies ? Autant de questions passionnantes et de réponses concrètes pour agir.

À revoir sur :
> la chaîne Youtube de L'Esprit Sorcier TV

PODCAST

7^e SCIENCE

Une fois par mois, Perrine Quennesson décortique avec un scientifique la relation entre fictions et sciences à partir de films qui ont marqué l'histoire du cinéma. Le chercheur Hervé Chneiweiss, neurobiologiste et neurologue, président du comité d'éthique de l'Inserm et directeur du laboratoire Neurosciences Paris-Seine, analyse ainsi le film

Bienvenue à Gattaca ; Delphine Oudiette, chercheuse Inserm en neurosciences cognitive, évoque la science des rêves dans *Inception* ; l'infectiologue Karine Lacombe, de l'Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique, s'intéresse au film *Contagion* ; tandis que Fabio Marti, de Neurosciences Paris-Seine, évoque les addictions autour de *Requiem for a Dream*. Une trentaine d'épisodes sont disponibles sur Binge audio.



À écouter sur :
> binge.audio/podcast/7escience

APPLICATION



STREET SCIENCE

Street Science est une application gratuite qui propose des itinéraires de balades urbaines au cours desquelles le public s'amuse à rechercher des pictogrammes cachés pour découvrir des contenus scientifiques ludiques. Les chercheurs de l'Inserm et de l'IRD ont développé un parcours intitulé « Promenade de santé » autour de la génétique, du VIH, des

zoonoses ou encore du diabète. Pour jouer de manière autonome, il suffit d'imprimer et de cacher les huit panneaux composant le parcours. Après avoir retrouvé chaque pictogramme, il n'y a plus qu'à cliquer sur le bouton « scanner » de l'application et à pointer son téléphone vers le pictogramme au centre du panneau pour accéder à de nombreux contenus scientifiques.

À télécharger sur :
> App Store et Play Store
En savoir plus :
> ird.fr/une-promenade-de-sante-un-nouveau-parcours-scientifique-street-science

CYCLE DE CONFÉRENCES

CERVEAU ET SANTÉ, D'UN SEXE À L'AUTRE ?

Ce cycle de conférences est proposé par le Jardin des sciences en partenariat avec l'Inserm et Neurex et abordera la thématique des imbrications entre le cerveau et le sexe. Grâce à sa plasticité exceptionnelle, le cerveau est perméable à l'environnement dans lequel évolue l'individu. Pour autant, des disparités biologiques peuvent-elles conduire à considérer qu'à certains égards, il a aussi un sexe ? Retrouvez les experts Inserm dont Yannick Goumon, chercheur à l'Institut des neurosciences cellulaires et intégratives de Strasbourg, tous les jeudis des mois de février et de mars 2023.

Les jeudis 1^{er} et 9 février et 2, 16, 23 et 30 mars à 18 h 30
Amphithéâtre Cavallès du Patio, Université de Strasbourg
Entrée libre et gratuite, accessible aux personnes à mobilité réduite
> jardin-sciences.unistra.fr/conferences

© Inserm/DIR/CNRS/UCBL

© Inserm/IRD

À LA UNE

Mourir de son travail aujourd'hui**Enquête sur les cancers professionnels**

Anne Marchand

octobre 2022, Éditions de l'Atelier, 320 p., 23 €

Selon un rapport récent, chaque année 50 000 à 80 000 nouveaux cas de cancer en France seraient d'origine professionnelle. Les principaux concernés ne savent généralement pas que leur maladie peut trouver son origine dans leur travail passé, parfois des années après avoir été au contact de substances cancérogènes.

Via un dispositif de recherche-action innovant, Anne Marchand, sociologue, historienne et membre de l'Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux (Iris, unité 997 Inserm), a accompagné près de 200 salariés et retraités atteints d'un cancer et leurs proches dans leurs démarches de recours au droit de la réparation.



titut du cerveau (unité 1127 Inserm) à Paris. Son approche se nourrit également des arts, de la philosophie et des mathématiques pour tisser, dans cet ouvrage, une thèse de la pensée subjective et porter une vision de ce qui nous relie directement au monde.



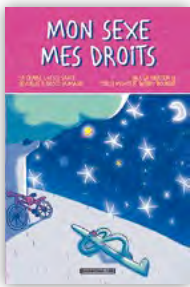
En finir avec les idées fausses sur la psychiatrie et la santé mentale

Astrid Chevance (dir.)

septembre 2022,

Éditions de l'Atelier, 288 p., 12,50 €

Ce livre propose de sortir des clichés en déconstruisant 70 idées reçues concernant la banalisation des souffrances psychiques, les mythes autour des psychothérapies et des « psy », la peur du contrôle social. Écrit et dirigé par Astrid Chevance, chercheuse au Centre de recherche en épidémiologie et statistiques (unité 1153 Inserm) à Paris avec un collectif d'auteurs, chercheurs et/ou cliniciens, il se veut un outil pour informer et sensibiliser, se défendre contre les préjugés et susciter des échanges.



Mon sexe mes droits

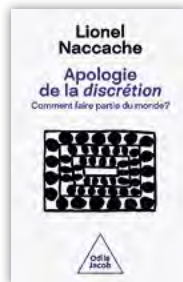
Chaire Unesco Santé sexuelle & Droits humains

septembre 2022, Complicités, coll. « Santé sexuelle pour tous », 88 p., 20 €

Cette BD est issue d'un travail collectif

des plus grands spécialistes en France de l'éducation à la sexualité, cliniciens sexologues et spécialistes du droit en matière de sexualité humaine. Elle s'adresse au grand public, mais aussi aux professionnels concernés par les questions des valeurs qui soutiennent la santé sexuelle et son articulation aux droits humains.

épidémiologie et statistiques (unité 1153 Inserm) à Paris et est le directeur scientifique d'un partenariat public-privé en santé numérique. Dans cet ouvrage, il affirme qu'il est nécessaire de réinventer les missions d'un hôpital public fragilisé. Les technologies numériques, dont le déploiement demeure balbutiant, pourraient révolutionner les pratiques et proposer les outils dont les soignants ont besoin. L'hôpital de demain, augmenté par la révolution numérique en cours, sera-t-il à la hauteur de ces enjeux de santé publique ?



Apologie de la discrétion
Comment faire partie du monde ?

Lionel Naccache

septembre 2022, Odile Jacob, 336 p., 23,90 €

Lionel Naccache est reconnu pour ses découvertes sur la

mécanique de la conscience. Neurologue et chercheur en neurosciences cognitives, il codirige l'équipe PICNIC - Neuropsychologie et neuroimagerie fonctionnelle à l'Ins-



En avant Mars !
Histoire et avenir de l'odyssée martienne

Nicolas Beck, Jessica Flahaut, Sylvain Breton

septembre 2022, EDP sciences, 226 p., 19 €

Les dernières découvertes préparent les futurs vols habités vers Mars, véritables défis technologiques et humains. L'Inserm n'est pas en reste avec notamment ses travaux sur la gravité et ses impacts sur la santé.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran



Hôpital
Le grand bouleversement

Philippe Ravaut

septembre 2022, CNRS Éditions, 192 p., 20 €

Philippe Ravaut dirige le Centre de recherche en

#55

Décembre 2022

Écrire à la rédaction :

redaction-mag@inserm.fr

S'abonner gratuitement :

plateforme magazine.inserm.fr

Écrire au service abonnement :

abonnement-mag@inserm.fr

Inserm - 101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
inserm.fr



FABRIQUE EN FRANCE



PEFC 100% FSC Certifié PEFC info@pefc.org

Directeur de la publication Gilles Bloch Directrice de la rédaction Carine Delrieu Directrice adjointe de la rédaction Priscille Rivière

Rédacteur en chef Yann Cornillier Rédactrice en cheffe adjointe Élodie Biet Première secrétaire de rédaction, cheffe de rubrique

Marie-Charlotte Ferran Secrétaire de rédaction, rédactrice Annie Metais Ont collaboré à ce numéro Kheira Bettayeb, Séverine Duparcq,

Françoise Dupuy Maury, Alexandra Foissac, Caroline Guignot, Pascal Nguyen, Julie Paysant, Simon Pierrefixe, Aude Rambaud, Nicolas Rigaud,

Mia Rozenbaum, Bruno Scala Conception graphique Primo&Primo Direction artistique Myriem Belkacem, Primo&Primo

Iconographie Cécile Depot Archives disponibles sur ipubli.inserm.fr Crédit de couverture Illustration : YoAz Impression Aubin Imprimeur

N° ISSN 2610-3869 (imprimé), 2534-5397 (en ligne) Dépôt légal Décembre 2022

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

EN EUROPE ET DANS PLUS DE
120 VILLES EN FRANCE

13 ————— 19 MARS

SEMAINE DU CERVEAU 2023



CONFÉRENCES
RENCONTRES
ATELIERS
CAFÉ SCIENCES
ANIMATIONS SCOLAIRES
WEBINAIRES

www.semaineducerveau.fr

#SDC2023



La science, CQFD.



> Disponible sur
le site et l'appli
Radio France.

16H - 17H
DU LUNDI
AU VENDREDI

Natacha
Triou

En partenariat avec

Inserm

La science pour la santé
From science to health



L'esprit
d'ouver-
ture.