



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#57

JUILLET 2023

Le sang

Soigner ses
maladies et plus
encore

Comotions au rugby
Un casse-tête pour la recherche
Perturbateurs endocriniens
Peut-on diminuer
notre exposition ?
Intelligence artificielle
Va-t-elle remplacer
le diagnostic médical ?



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.

ÉDITO

©Michèle Babinet/INRS



**Caroline
Le Van Kim et
France Pirenne**

directrices des unités Inserm
Biologie intégrée du globule rouge et
Transfusion et maladies du globule rouge

©Ulpec



La recherche sur le sang face à ses défis

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique et les recherches sur les maladies du sang se sont élargis : thérapie génique, anticorps monoclonaux, cellules sanguines en culture... Or, 25 % de la population mondiale souffre d'anémie du fait du vieillissement et de l'acquisition de syndromes myélodysplasiques. L'anémie inflammatoire consécutive aux pathologies auto-immunes et malignes est un motif majeur de consultation médicale. La recherche sur le sang éclaire aussi d'un jour nouveau d'autres pathologies comme les désordres inflammatoires ou neurodégénératifs. L'élaboration de technologies de rupture face au défi du besoin transfusionnel est également essentielle. Malgré les 3 millions de dons de sang effectués chaque année en France, la transfusion se heurte à la rareté du don pour certaines popu-

lations comme les patients atteints de drépanocytose.

À ces défis scientifiques, s'ajoutent des questions économiques, telle l'accessibilité à la greffe de cellules souches hématopoïétiques ou à la thérapie génique à 1,5 million d'euros l'injection, dans les pays à bas revenus.

Les chercheurs français sont reconnus en hématologie. Ils sont également sensibles aux enjeux éthiques liés à l'utilisation des produits issus du corps humain. Le sang en est un modèle emblématique et plusieurs questions se posent : celles du don et de la collecte, de l'utilisation thérapeutique, ou des choix sociétaux dans un panier de soins onéreux à mettre en parallèle avec des paris financiers sur le développement de substituts. Il est donc essentiel que la recherche en éthique perdure car son produit est nécessaire à la décision éclairée des pouvoirs publics.

SOMMAIRE

4 À LA UNE

Commotions au rugby Un casse-tête pour la recherche

6 ACTUALITÉS

C'EST FONDAMENTAL

Régénération neuronale

La protéine ribosomale surprise

Tuberculose Lorsque l'infection bactérienne est bloquée

VIH Quand la cellule est prise à son propre piège !

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Arbovirus Faire face à la menace en métropole

16 C'EST POUR DEMAIN

Thérapies ciblées Un nouveau convoyeur de traitements au cœur des cellules

19 C'EST AILLEURS

Royaume-Uni/Anxiété Découverte d'un mécanisme génétique de résilience

20 TÊTES CHERCHEUSES

À L'HONNEUR

Claire Magnon Rompre le dialogue entre tumeur et cerveau

22 L'INSTANT OÙ

Liliana Mancio Silva « J'ai rencontré des parasites au bois dormant »

23 PREMIER SUCCÈS

Marine Sallé Comprendre la dégénérescence des bioprothèses valvulaires

36 REPORTAGE

Perturbateurs endocriniens

Peut-on diminuer notre exposition ?

40 ENTREPRENDRE

Diabète de type 2 Un traitement qui s'attaque à la racine du mal

42 OPINIONS

Intelligence artificielle Va-t-elle remplacer le diagnostic médical ?

44 VIE DE L'INSERM

Sécurité des données « Le facteur humain reste le plus vulnérable »

46 BLOC-NOTES

Exposition Le racisme d'hier à aujourd'hui : science et préjugés

BD InScience : cultive ta santé avec l'Inserm !

GRAND ANGLE



LE SANG

Soigner
ses maladies
et plus encore

COMMOTIONS AU RUGBY

Un casse-tête pour la recherche

© Alison Bowden/Altabe Stock

L'actualité du rugby français, ce sont la Coupe du monde 2023, les succès de son équipe fanion, les imbroglios au sein de la Fédération française de rugby... et les commotions avec leur potentiel impact sur la santé des joueurs à court, moyen et long termes. En la matière, les incertitudes sont encore grandes, mais la recherche tente de les lever.

Tous les scientifiques interrogés l'assurent : le rugby n'est pas le sport le plus à risque de commotions, mais en France, c'est celui pour lequel on en parle le plus. « *La commotion a longtemps été négligée, en partie car dans 90 % des cas, elle guérit toute seule et assez vite*, explique **David Brauge**, neurochirurgien à Toulouse et président de la commission Commotions cérébrales de la Fédération française de rugby (FFR). *Or, le problème réside dans les commotions successives, avant que le joueur soit totalement remis de la précédente.* » Pour éviter ces situations, des dispositifs règlementaires ont récemment été mis en place. Néanmoins, il subsiste des zones d'ombre sur lesquelles, en France, se penche une poignée de médecins et de chercheurs, notamment à l'Inserm.

« *Le cerveau soumis à des chocs fonctionne un peu comme un flipper : alors que des secousses ne le font*

pas tilter, une, un peu plus violente, provoque son dysfonctionnement. C'est la commotion », illustre **Patrice Péran**, directeur de recherche Inserm au laboratoire ToNIC (Toulouse NeuroImaging Center). « *Ce dysfonctionnement entraîne les premiers symptômes : KO, ataxie – le joueur titube –, confusion...* », complète **David Brauge**. Des signes parfois fugaces, d'où la présence lors des matchs professionnels, du « *superviseur vidéo médicale* ». Il traque ces symptômes et en informe, quasi en temps réel, le médecin de l'équipe. Une étude de **Philippe Decq**, neurochirurgien à l'hôpital Beaujon à Clichy et membre de la commission médicale de World Rugby, en confirme l'intérêt et a identifié un « nouveau » symptôme à surveiller : l'hypotonie des épaules.

La reprise en question

S'il y a donc un mieux sur le terrain, du moins chez les professionnels, après une commotion, comment déterminer qu'un joueur peut reprendre le rugby ? C'est là que les choses se corsent. « *On ne voit rien au scanner et les tests réalisés 36 heures après une commotion comportent des biais car les professionnels, qui les passent tous les ans à l'inter-saison, les maîtrisent*, explique **Patrice Péran**. *Il faut donc trouver un panel d'outils d'évaluation plus objectifs.* »

Vincent Sapin de l'institut Génétique, reproduction et développement à Clermont-Ferrand et **Nicola Marchi**

David Brauge : clinique universitaire du sport, hôpital Pierre-Paul Riquet

Patrice Péran, Adeline Julien : unité 1214 Inserm/Université Toulouse III – Paul-Sabatier

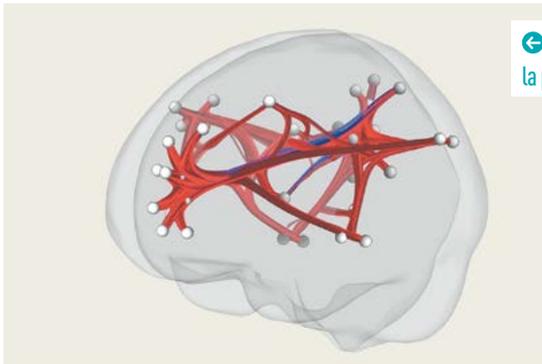
Philippe Decq : institut de biomécanique humaine Georges-Charpak

Vincent Sapin : unité 1103 Inserm/CNRS/Université Clermont Auvergne

Nicola Marchi : unité 1191 Inserm/CNRS/Université de Montpellier

↳ Trois protocoles disponibles en ligne : Protocole commotions cérébrales (LNR) ; Protocole Bien joué (FFR) ; Règle 7 Carton bleu (FFR)

↳ C. Gil et al. Clin J Sport Med, 8 septembre 2021 ; doi : 10.1097/JSM.0000000000000928



Connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux étudiée par IMR lors de la phase aiguë d'une commotion cérébrale

© ToNIC Inserm UMR 1214

de l'Institut de génomique fonctionnelle à Montpellier sont en quête de biomarqueurs sanguins. « J'ai établi que la protéine S100-B (pour S100 Calcium binding protein B) est un indicateur de la commotion chez les footballeurs américains, relate Nicola Marchi. Je pensais donc que ce serait pareil au rugby. » Leurs études menées chez des rugbymen professionnels le confirment... sous certaines conditions. « S100-B est bien sécrétée par des cellules du cerveau "blessé", mais aussi par d'autres organes soumis à des coups répétés comme au rugby, explique-t-il. Et comme elle dépend de l'âge, du poids, de l'origine..., chaque joueur a son propre taux de base. » « Nos études ont donc démontré que juste après un match, les rugbymen – commotionnés ou non – voient leur taux s'élever, puis 36 à 48 heures après, il revient à son niveau initial, sauf chez le joueur dont le cerveau reste en souffrance », poursuit Vincent Sapin. Aujourd'hui, S100-B fait partie des examens de suivi de la commotion.

Un suivi délicat

Autre outil objectif potentiel : l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) : évaluée dans l'étude Rugby.com menée par Patrice Péran, David Brauge et Adeline Julien, neuropsychologue et doctorante au laboratoire ToNIC. « 25 rugbymen commotionnés et 19 sportifs hors sport de contact qui servaient de témoins ont passé des IRM et des tests neuropsychologiques en trois temps : pour les rugbymen, quelques jours après la commotion, puis quand les symptômes avaient disparu et à 3 mois, et au même rythme pour les témoins », explique David Brauge. L'analyse des deux premières visites d'une partie des participants dévoile que le réseau neuronal du « mode par défaut » qui s'active quand on laisse cours à ses pensées, présente des anomalies juste

« Le réseau neuronal du "mode par défaut" qui s'active quand on laisse cours à ses pensées, présente des anomalies juste après la commotion, qui persistent malgré la disparition des symptômes cliniques »

après la commotion et que celles-ci persistent malgré la disparition des symptômes cliniques. Autrement dit, le joueur va bien, mais pas son cerveau. Côté neuropsychologie, « certains tests semblent peu sensibles pour ces jeunes athlètes aux troubles mineurs, et d'autres [comme l'a indiqué Patrice Péran, ndlr.] sont "trop" maîtrisés par ces professionnels », complète Adeline Julien.

Si le suivi des commotions devrait s'améliorer, « la question reste entière pour leur impact à long terme et celui des sub-commotions ou micro-commotions », souligne Patrice Péran. Philippe Decq a établi un lien entre commotions répétées et troubles de l'humeur, mais des chercheurs étrangers font état d'atteintes neurodégénératives sévères. Des études, et les moyens qui vont avec, sont donc nécessaires. De même pour les joueuses, les plus jeunes et le monde amateur. « Celui-ci représente 90 % des pratiquants et je ne supporte plus l'inégalité de traitement ! s'insurge le neurochirurgien. Nous souhaitons donc mettre en place un centre de téléconsultation public – j'y tiens – afin que les amateurs soient aussi bien suivis, et dans tous les sports. » Une leur d'espoir pour les plus de 300 000 licenciés du ballon ovale. **F. D. M.**

IRM fonctionnelle

(IRMf). Technique d'imagerie qui permet de visualiser en 2D ou en 3D l'activité du cerveau en fonction de la quantité d'oxygène transportée localement dans le sang

- 📄 N. Marchi et al. *PLoS One*, mars 2013 ; doi : 10.1371/journal.pone.0056805
- 📄 D. Bouvier et al. *Sports Med.*, 8 septembre 2021 ; doi : 10.1007/s40279-016-0579-9
- 📄 C. Oris et al. *J. Neurotrauma*, 15 novembre 2022 ; doi : 10.1089/neu.2022.0148
- 📄 D. Janigro et al. *Front Neurol.*, 4 février 2021 ; doi : 10.3389/fneur.2020.577312
- 📄 Rugby.com, Rapport scientifique final Fondation Planiol, *Commotion cérébrale dans le rugby. Étude pilote de la récupération neuronale en IRMf*, décembre 2022
- 📄 P. Decq et al. *Acta Neurochir. (Wien)*, février 2016 ; doi : 10.1007/s00701-015-2681-4

Le protocole réalisé au bord du terrain consiste à rechercher des signes ou des symptômes pouvant faire suspecter une commotion cérébrale dans les circonstances où cela n'est pas évident, devant un impact crânien en particulier.



© Photo: Zhamy/News Images

RÉGÉNÉRATION NEURONALE

La protéine ribosomale surprise

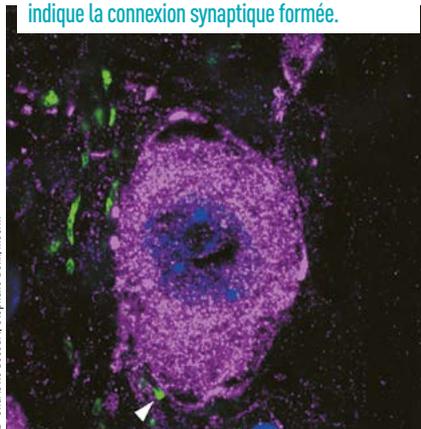
À Grenoble, des chercheurs Inserm viennent de démontrer que la régénération du prolongement des neurones dans le système nerveux central dépend de la modification chimique d'une molécule impliquée dans la synthèse des protéines.

Comment régénérer les neurones du système nerveux central après une lésion traumatique de la moelle épinière ? C'est tout l'objet des travaux menés chez la souris par l'équipe de **Stéphane Belin**, à l'Institut des neurosciences de Grenoble, spécialiste du système nerveux central, qui contient le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière. « La moelle épinière est le lieu de passage des axones, ces prolongements des neurones qui partent du cerveau pour relayer des informations dans les membres ou les organes, explique le chercheur Inserm. Lorsque celle-ci est lésée, ces prolongements sont sectionnés et ne peuvent plus envoyer d'informations à leurs cibles – une perte de transmission qu'on retrouve aussi dans les maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer ou le glaucome. Notre but est, à terme, de reconstruire ce circuit lorsqu'il est endommagé, quelle qu'en soit la cause. »

Une des stratégies existantes consiste à faire « repousser » les neurones endommagés, ce qui nécessite de bien connaître les molécules impliquées dans ce processus et leurs interactions. Lors d'une étude portée par **Charlotte Decourt**, doctorante au sein de l'équipe, les chercheurs grenoblois ont mis en évidence le rôle essentiel d'une protéine ribosomale, la RPS6. Ils ont démontré que sa phosphorylation – c'est-à-dire sa modification chimique par ajout d'un groupe phosphate – était essentielle pour que les neurones régénèrent leurs axones. « Jusque-

là nous pensions que les ribosomes \ddagger étaient des structures “neutres”, qui se contentaient de synthétiser les protéines de nos cellules en traduisant des ARN messagers \ddagger . Nous considérons la phosphorylation de RPS6 comme un simple “marqueur” de la régénération : si on l'observait, on savait qu'il y avait régénération, mais on ne lui prêtait aucun rôle actif dans ce processus. Or nos résultats montrent que RPS6 doit être phosphorylée pour qu'il y ait régénération – et sans phosphorylation, pas de régénération », s'enthousiasme Stéphane Belin. Autre résultat novateur, dans les ganglions de la racine dorsale, des structures qui renferment le corps cellulaire de neurones périphériques et s'égrènent le long de la moelle épinière, cette phosphorylation est

📍 Co-localisation entre un marqueur synaptique (molécule qui permet de détecter la synapse du neurone) en vert et un motoneurone (impliqué dans la motricité) en magenta. La flèche blanche indique la connexion synaptique formée.



© Charlotte Decourt, Stéphane Belin/Inserm



© Ludovic Collin

contrôlée par une enzyme, la kinase RSK2 – alors qu'un processus différent intervient dans d'autres parties de l'organisme. « Les mécanismes qui conduisent à cette modification clé de RPS6 sont très “zones dépendants” : ainsi, ce qui fonctionne au niveau de certains neurones ne fonctionnera pas forcément partout », analyse le scientifique. Forte de ces résultats, la protéine ribosomale S6 phosphorylée (p-RPS6) pourrait être utilisée en tant que médicament pour régénérer les neurones lésés après un traumatisme de la moelle épinière ? « Non, prévient Stéphane Belin. Le recours à cette molécule pourrait comporter davantage de risques que de bénéfices. Nous devons encore étudier comment p-RPS6 agit dans la cellule et sur la traduction des différents ARN messagers. Cependant, ce travail est un premier pas pour identifier l'ensemble des molécules qui interviennent successivement dans la régénération neuronale. » La prochaine étape, déjà en cours dans le laboratoire grenoblois, est de remonter molécule par molécule tout au bout de cette chaîne, pour identifier les protéines qui seraient à même de déclencher directement la régénération, et constitueraient ainsi d'excellents candidats médicaments.

Alice Bomboy

\ddagger **Ribosome.** Structure cellulaire qui décode l'ADN et participe à la synthèse des protéines

\ddagger **ARN messenger.** Molécule issue de la transcription d'un gène et qui permet la synthèse d'une protéine

Stéphane Belin, Charlotte Decourt : unité 1216 Inserm/Université Grenoble-Alpes, Grenoble Institut des neurosciences, équipe Régulation traductionnelle en conditions normales et pathologiques

📄 C. Decourt et al. *PLoS Biol.*, 17 avril 2023 ; doi : 10.1371/journal.pbio.3002044

INFECTIONS POLYMICROBIENNES

Un modèle d'étude qui fait mouche

Les co-infections provoquées par la présence simultanée d'au moins deux agents infectieux sont complexes à traiter et le pronostic des malades plus difficile à évaluer. Une équipe du Centre méditerranéen de médecine moléculaire à Nice a développé un modèle animal pour étudier les infections polymicrobiennes qui touchent les humains. Il s'agit de drosophiles (*Drosophila melanogaster*) que les chercheurs piquent au thorax pour leur inoculer des bactéries ou des couples de bactéries, à des doses contrôlées. « Cette petite mouche présente des mécanismes d'immunité innée communs à ceux des humains et il existe de nombreux mutants disponibles afin de tester des voies moléculaires impliquées dans les réponses observées », justifie le premier auteur de ces travaux, **Alexandre Robert**. Pour tester ce modèle, les chercheurs ont utilisé des couples de bactéries de la famille des *Aeromonas*, isolés à partir de patients. Ils ont constaté des effets synergiques ou au contraire antagonistes entre les souches, conduisant à des sévérités d'infection variables, fidèles à celles observées chez les donneurs. Forte de ces premières observations, l'étude des interactions entre ces bactéries et l'hôte se poursuit. **A. R.**

Alexandre Robert : unité 1065 Inserm/Université Côte d'Azur

A. Robert *et al.* *Pathogens*, 2 mars 2023 ; doi : 10.3390/pathogens12030405



© Airl Vector/Adobe Stock

Des similitudes existent entre la réponse antimicrobienne de la mouche *Drosophila melanogaster* et celle des humains.

INFECTIONS RESPIRATOIRES

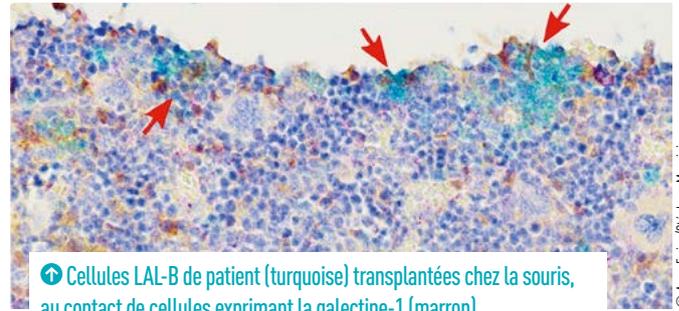
Des anticorps à inhaler

L'impact des infections respiratoires s'est considérablement aggravé avec l'augmentation de la résistance aux antibiotiques. Ce contexte ouvre la voie à d'autres approches, et notamment aux anticorps thérapeutiques. Très efficaces, ces grosses molécules reconnaissent les agents pathogènes et les neutralisent. Cepen-

dant, lorsqu'ils sont injectés, ces anticorps atteignent difficilement les voies respiratoires. L'équipe de **Thomas Sécher**, chercheur Inserm au Centre d'études des pathologies respiratoires à Tours, montre – in vitro et in vivo chez la souris – que la problématique peut être contournée en les admi-

Leucémie

La galectine-1 en ligne de mire



© Anne Faïma/Stephane Mancini

Cellules LAL-B de patient (turquoise) transplantées chez la souris, au contact de cellules exprimant la galectine-1 (marron)

La leucémie lymphoblastique aiguë de type B (LAL-B) est un cancer du sang associé à un mauvais pronostic, qui touche les précurseurs des lymphocytes B (cellules pré-B). L'équipe de **Stéphane Mancini**, chercheur Inserm à Rennes, s'attelle à mieux comprendre l'impact du microenvironnement cellulaire et des signaux qui favorisent le développement de la maladie ou induisent une résistance aux traitements. Elle a notamment étudié le rôle de la galectine-1. Cette protéine est produite par des structures de la moelle osseuse qui assurent la maintenance et la régulation des cellules souches qu'elles abritent.

Connue pour contribuer à la progression cancéreuse, la galectine-1 favorise la prolifération des cellules pré-B en se liant à un récepteur présent à leur surface. Les chercheurs ont montré, sur des souris génétiquement modifiées et chez des patients, que le même mécanisme conduit à la prolifération des cellules de LAL-B qui expriment ce récepteur. Cibler ce mécanisme, en complément des thérapeutiques usuelles, pourrait donc permettre de diminuer les rechutes. **A. F.**

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

J. Pelletier *et al.* *iScience*, 11 mars 2023 ; doi : 10.1016/j.isci.2023.106385

nistrant directement dans les voies aériennes sous la forme d'aérosols. En plus de neutraliser les bactéries présentes et d'apporter une protection totale et rapide face à une première infection, les anticorps inhalés interagissent avec les systèmes immunitaires afin d'induire une immunité sur le long terme et de protéger contre une seconde infection, voire contre des souches bactériennes différentes. **M. R.**

Thomas Sécher : unité 1100 Inserm/ Université de Tours

A. Pitiot *et al.* *Mucosal Immunol.*, 28 mars 2023 ; doi : 10.1016/j.mucimm.2023.03.005

Des anticorps thérapeutiques (bleu) neutralisent une bactérie (orange).



© Pitiot *et al.*

TUBERCULOSE

Lorsque l'infection
bactérienne est
bloquée

Une fois dans les poumons de son hôte, *Mycobacterium tuberculosis*, la bactérie responsable de la tuberculose, se réplique dans certaines cellules du système immunitaire : les macrophages. Mais lorsque la protéine Tirap n'est pas exprimée dans ces derniers, l'infection est radicalement freinée.

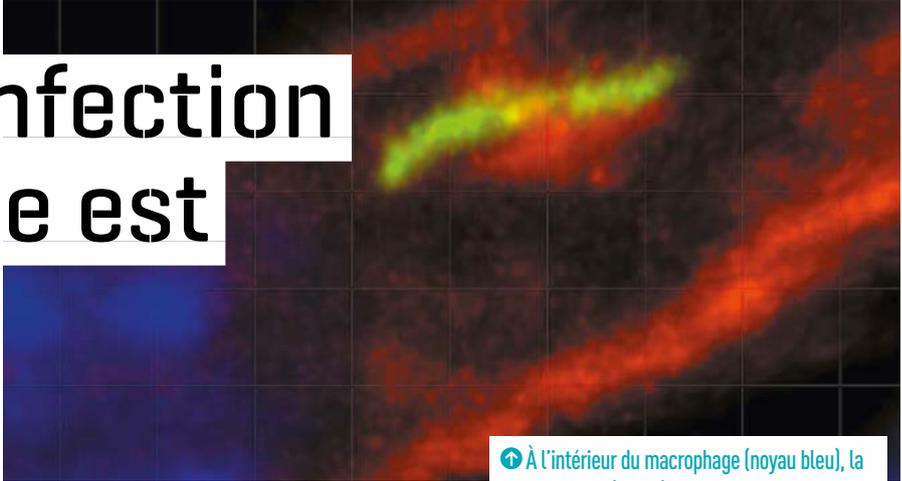
En France, la tuberculose tue encore. Une centaine de cas fatals sont recensés chaque année, sur quelque 5 000 infections déclarées. En cause : la capacité de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* à résister aux antibiotiques qui constituent le principal traitement de cette maladie. Des travaux réalisés à l'institut Pasteur de Lille apportent de nouvelles connaissances sur la façon dont le système immunitaire du patient répond à une attaque de cette bactérie. Menées par **Arnaud Machelart** et **Imène Belhaouane**, dans l'équipe de **Priscille Brodin**, directrice de recherche Inserm, ces avancées sont importantes car, comme l'explique la scientifique, « on connaît aujourd'hui très bien les armes de la bactérie, mais on ne sait toujours pas grand-chose de la réponse de l'hôte ».

Lorsqu'elle entre dans l'organisme de son hôte par les voies aériennes, la bactérie se dirige vers les poumons. Là, elle est phagocytée par certains acteurs du système immunitaire théoriquement chargés de la détruire, les macrophages, dont elle détourne la machinerie cellulaire afin de se multiplier, puis de se disséminer. Qu'utilise-t-elle précisément chez les macrophages ? « Nous avons effectué un criblage génétique afin de le découvrir, en collaboration avec **Mathias Chamailard**,

directeur de recherche Inserm au laboratoire de physiologie cellulaire à Villeneuve-d'Ascq », explique Priscille Brodin. C'est ainsi qu'une protéine, Tirap (également baptisée MAL), a attiré l'attention des chercheurs. Dans un deuxième temps, des tests réalisés in vitro sur des macrophages et in vivo sur des souris ont confirmé son importance : « Les macrophages dans lesquels la protéine Tirap n'est pas exprimée sont plus résistants à la bactérie. Cette dernière ne s'y réplique pas. Quatre jours après infection, on compte ainsi beaucoup moins de bactéries », décrit la chercheuse.

Tirap est connue pour être impliquée dans une voie de signalisation immunitaire participant au processus inflammatoire. Mais ce n'est pas pour cela que son absence empêche *Mycobacterium tuberculosis* de se répliquer : « Nous avons mis le doigt sur une nouvelle fonction de cette protéine qui n'avait pas été décrite, se félicite Priscille Brodin. Lorsque la bactérie est phagocytée par le macrophage, elle est enfermée dans un compartiment nommé "vacuole". Pour qu'elle puisse se multiplier et se disséminer, il faut que la vacuole se rompe, ce qui n'est possible que dans un environnement non acidifié. Or Tirap intervient dans le processus d'acidification qui empêche la rupture de la vacuole. »

Néanmoins, il reste certaines zones floues dans ce mécanisme. Les souris qui portent une mutation de Tirap sur leurs deux chromosomes restent sensibles à la bactérie responsable de la tuberculose. À l'inverse, celles porteuses d'une seule copie du gène muté sont résistantes à l'infection. Pour Priscille Brodin, c'est sans doute que la



À l'intérieur du macrophage (noyau bleu), la protéine Tirap (rouge) est détectée en surface de la vacuole dans laquelle réside *Mycobacterium tuberculosis* (vert).

© Elisabeth Weikmester

protéine Tirap joue un rôle dans d'autres cellules actives dans la réponse immunitaire, comme les neutrophiles ou les lymphocytes, et pas uniquement dans les macrophages.

Ces découvertes pourraient ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques, en complément de la quadrithérapie antibiotique aujourd'hui proposée aux patients atteints de tuberculose. « Il existe des médicaments sur le marché qui ciblent la voie de signalisation dans laquelle Tirap est impliqué, par exemple le ruxolitinib indiqué dans les réactions du greffon contre l'hôte, rapporte Priscille Brodin. Ils ne sont pas destinés à traiter la tuberculose mais on pourrait imaginer un repositionnement. » Avant cela, il faudra identifier le rôle de Tirap dans les cellules autres que les macrophages. Il ne faudrait pas que le traitement soit plus dangereux que la maladie. **Bruno Scala**

🔗 **Criblage génétique.** Technique qui permet d'identifier les gènes impliqués dans un phénomène donné en étudiant l'effet de nombreuses mutations

🔗 **Neutrophile.** Classe de globules blancs (leucocytes) la plus abondante qui forment la première ligne de défense de l'organisme contre les infections bactériennes

🔗 **Lymphocyte.** Cellule qui joue un rôle clé dans l'immunité adaptative, notre seconde ligne de défense

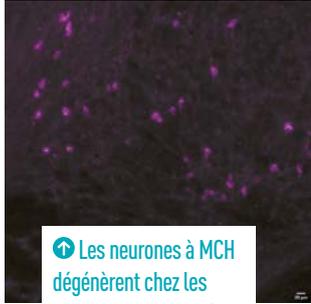
Arnaud Machelart, Imène Belhaouane, Priscille Brodin : unité 1019 Inserm/CHU de Lille/CNRS/ Institut Pasteur/Université de Lille, Centre d'infection et immunité de Lille

Mathias Chamailard : unité 1003 Inserm/Université de Lille, Laboratoire de physiologie cellulaire : canaux ioniques inflammation cancer

📄 I. Belhaouane et al. *PLoS Pathog.*, 8 mars 2023 ; doi : 10.1371/journal.ppat.1011192

Sclérose latérale amyotrophique

La piste du métabolisme



© Simon J. Gaillet

Les neurones à MCH dégèrent chez les patients atteints de SLA.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot, est une maladie neurodégénérative qui entraîne une paralysie progressive, puis un décès dans les 3 à 5 ans après le diagnostic. L'apparition des symptômes moteurs est précédée de plusieurs années par une perte de poids qui s'aggrave avec le temps. Et plus celle-ci est importante, plus la

progression de la maladie est rapide. À l'université de Strasbourg, l'équipe Inserm de **Luc Dupuis** cherche à comprendre ce qui déclenche cet amaigrissement, pour permettre une prise en charge plus précoce. Elle s'est intéressée à l'hypothalamus, une région du cerveau impliquée dans la régulation du métabolisme, atrophiée chez les personnes atteintes de SLA. Dans sa région latérale, les chercheurs ont constaté la mort des neurones à MCH, une hormone qui stimule

l'appétit. De plus, l'administration de cette dernière par injections intracérébrales a conduit des souris atteintes de SLA à reprendre du poids et à vivre plus longtemps. À partir de ces résultats, les scientifiques développent à présent une solution thérapeutique dans l'espoir de prolonger l'espérance de vie des patients. **A. R.**

Luc Dupuis : unité 1118 Inserm/Université de Strasbourg, Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence

M. Bolborea *et al.* *Acta Neuropathol.*, 14 avril 2023 ; doi : 10.1007/s00401-023-02569-x



© NASA Johnson

Les expériences conduites en microgravité, de même que les séjours de longue durée des astronautes dans ce milieu, peuvent amener à réaliser des découvertes sur la santé.

Microgravité

S'adapter au vol spatial

Qui ne rêve pas de partir vivre dans l'espace ? Mais avant que ce rêve devienne réalité, l'être humain devra notamment faire face à des enjeux physiques. En effet, le corps devra s'adapter à la microgravité. Les liquides de l'organisme, habituellement attirés vers le bas par la gravité terrestre, se répartissent de façon homogène sur l'ensemble du corps en l'absence de cette force.

Pour mieux comprendre les enjeux cardiaques et nerveux de ces changements, l'équipe Inserm d'**Anne Pavy-Le Traon** à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires à Toulouse, a étudié des souris

dont l'arrière-train avait été surélevé pour simuler les effets de la microgravité. Entre les fluctuations de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de leur température corporelle, leur cœur balance, piloté par le système nerveux autonome. Et ce, de façon similaire aux astronautes envoyés dans l'espace. Ce modèle d'étude va permettre de mieux comprendre les mécanismes d'adaptation et notre « compatibilité » aux conditions dans l'espace, mais aussi les conséquences de l'inactivité physique sur Terre. **M. R.**

Systeme nerveux autonome.

Systeme nerveux qui contrôle les processus physiologiques internes, comme l'activité cardiaque, la digestion, et qui intervient dans les réactions au stress

Anne Pavy-Le Traon : unité 1297 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

O. Héllissen *et al.* *Life*, 21 mars 2023 ; doi : 10.3390/life13030844

ALLERGIE

Des mutations à l'origine de troubles graves

Avec 20 % de la population affectée, l'asthme et les autres maladies atopiques représentent un vrai fléau de santé publique. En étudiant 16 patients issus de 10 familles et de 3 continents différents, l'équipe de **Vivien Béziat**, chercheur Inserm à l'institut Imagine à Paris, a identifié un nouveau trouble allergique d'origine génétique, lié à des mutations du gène *STAT6* qui engendrent de nouvelles fonctions pour la protéine codée. Ce gène était déjà connu pour jouer un rôle central dans l'inflammation allergique. Si cette découverte aide à mieux classifier ces formes sévères d'allergies résistantes aux traitements usuels, elle permet surtout de proposer un test génétique pour diagnostiquer ce syndrome qui apparaît précocement et peut causer des réactions graves, voire mortelles (anaphylaxie). Les chercheurs ont également prouvé l'efficacité d'un traitement à base de dupilumab, démontrant ainsi la pertinence de leur approche globale, qui combine données génétiques, moléculaires et cliniques. **A. F.**

Maladie atopique. Maladie due à une hypersensibilité à l'environnement, d'origine génétique, telle que l'asthme, l'eczéma, les allergies...

Vivien Béziat : unité 1163 Inserm/Université Paris Cité

M. Sharma *et al.* *J Exp Med*, 8 mars 2023 ; doi : 10.1084/jem.20221755

Chez un patient porteur d'une mutation de *STAT6* (gauche), on observe une amélioration de l'eczéma après un traitement à base de dupilumab (droite).



© Dr. Yu Lung Lau/Dept of Paediatrics and Adolescent Medicine/Univ. of Hong Kong

VIH

Quand la cellule est prise à son propre piège !

Le VIH dispose d'un arsenal de stratégies terriblement efficaces pour échapper à notre système immunitaire. Une équipe de recherche Inserm a découvert que le virus était capable de se servir d'un mécanisme propre aux cellules cibles pour se propager.

Lors d'une infection par le VIH, toute une batterie de réactions défensives se met en marche dans l'organisme.

En première ligne, les cellules immunitaires disposent de barrières naturelles qui bloquent le virus, appelées « facteurs de restriction ». L'équipe de recherche Interactions hôte-virus dirigée par **Clarisse Berlioz-Torrent** et **Stéphane Emiliani** à l'institut Cochin à Paris s'intéresse à l'un d'entre eux : BST2, une molécule cruciale dont le rôle est d'empêcher la propagation du virus.

Pour se répliquer, le VIH n'a d'autre choix que d'infecter un organisme, puisqu'il ne peut multiplier son génome seul. Sa cible ? Nos cellules immunitaires telles que les lympho-

cytes T CD4 et les macrophages. Après être entré à l'intérieur, le virus intègre son matériel génétique dans le génome de la cellule immunitaire. Cette dernière se met alors à produire des protéines virales malgré elle. Ces protéines vont ensuite former des virions : de petites vésicules bourgeonnant à la surface de la cellule. Ces virions, telles de petites billes, vont se décrocher de la cellule, en infecter de nouvelles et reproduire ce cycle viral. C'est à ce moment qu'intervient la molécule BST2 : à la surface de la cellule infectée, elle retient les virions et les empêche de se répandre dans l'organisme. « *Les virions sont retenus en grappe sur la membrane par la molécule BST2, comme si elle tenait des ballons au bout d'un fil* », explique Clarisse Berlioz-Torrent. Dans le même temps, BST2 prévient les autres cellules de la présence d'un virus. Elle est à la fois une gardienne et une lanceuse d'alerte.

Les virus comme le VIH évoluent génétiquement. Ainsi, la population de virus sélectionnée au fur et à mesure des mutations peut s'affranchir de certains facteurs de restriction. Le VIH est notamment capable de coder une protéine qui élimine la molécule BST2 de la surface cellulaire. Sans BST2, non seulement les virions ne sont plus retenus à la membrane et peuvent se propager, mais les cellules voisines ne sont

plus alertées de la présence du pathogène. Mais comment le virus se débarrasse-t-il de BST2 ?

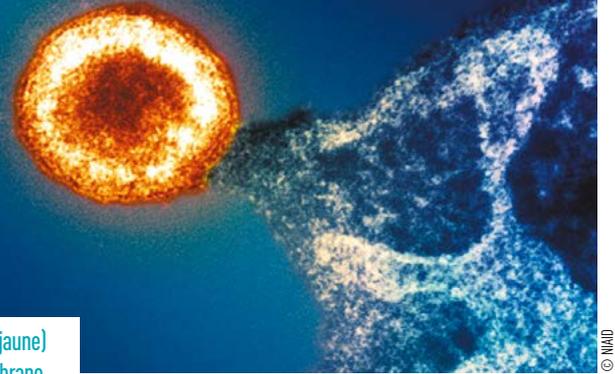
« *En fait, le virus détourne des mécanismes cellulaires à son profit, c'est assez diabolique. Dans cette étude, nous avons justement caractérisé un nouveau rouage utilisé par le virus pour éliminer BST2* », commente Clarisse Berlioz-Torrent. Pour qu'une cellule saine fonctionne, elle doit éliminer certaines protéines de sa surface par un mécanisme d'endocytose. Pour faire simple, elle fait le ménage. Concrètement, elle avale des morceaux de sa membrane externe afin de les dégrader à l'intérieur. Ainsi, les molécules inutiles ou néfastes ancrées à la surface de la cellule disparaissent. Or, le VIH possède une protéine capable de déclencher et d'accélérer ce processus. Résultat : les molécules BST2 présentes à la surface et censées retenir le virus sont absorbées par la cellule elle-même et disparaissent... Les virions sont ainsi libérés et peuvent se propager à l'insu de la cellule. « *Nous avons montré que le virus utilise cette voie pour faire disparaître le signal d'alerte donné aux autres cellules et se propager, ce qui lui confère un double avantage* », détaille la directrice de recherche Inserm. Ces travaux permettent de mieux comprendre les facteurs de restriction à l'œuvre contre le VIH, mais aussi contre d'autres virus responsables de fièvres hémorragiques comme Ebola... ou des virus émergents tels le SARS-CoV-2 et Zika.

Lucile André

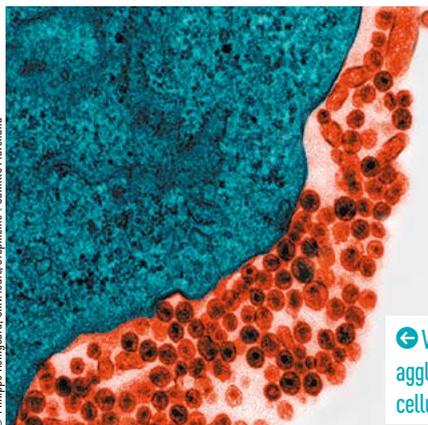
Clarisse Berlioz-Torrent, Stéphane Emiliani : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Cité

D. Judith *et al.* *PNAS*, 8 mai 2023 ; doi : 10.1073/pnas.2217451120

➔ Particule de virus VIH (rouge/jaune) bourgeonnant à partir de la membrane plasmique d'une cellule infectée (bleue)



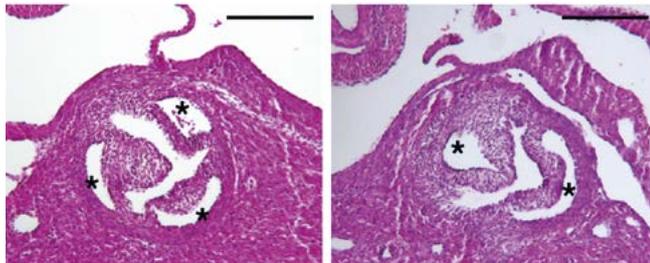
© NIAID



➔ Virions VIH (en orange) agglutinés à la surface de la cellule infectée (en bleu)

Cardiopathies congénitales

ROBO et SLIT, un complexe à suivre



⤵ Valve aortique normale avec trois feuillets (tricuspide, à gauche) et anormale avec deux feuillets (bicuspidie, à droite) d'un cœur embryonnaire de souris

Le complexe protéique SLIT-ROBO est connu pour son rôle dans la signalisation cellulaire au niveau de la sphère neurologique, mais pas que : les protéines SLIT et leurs récepteurs ROBO sont en effet impliqués dans la morphogénèse et le développement du cœur. Différentes mutations génétiques les affectant ont en outre été identifiées chez des patients atteints de cardiopathies congénitales. Grâce à une analyse génétique conduite chez 40 adultes et 20 enfants qui présentaient une malformation (bicuspidie) de la valve cardiaque aortique, l'équipe de **Stéphane Zaffran**, directeur de recherche au Centre de gé-

néral de Marseille, a identifié plusieurs mutations des gènes *ROBO* et *SLIT*. Ces variations, notamment au niveau du gène *ROBO4*, sont non seulement associées à la bicuspidie valvulaire, mais aussi à d'autres cardiopathies congénitales comme la tétralogie de Fallot. Ces résultats confirment le rôle du complexe SLIT-ROBO dans ces malformations et suggèrent d'inclure les gènes codant pour ce complexe protéique dans les tests génétiques diagnostiques.

A. F.

Stéphane Zaffran : unité 1251 Inserm/Aix-Marseille Université

📄 H. Jaouadi et al. *J Transl Med.*, 28 février 2023 ; doi : 10.1186/s12967-023-03994-y

NEUROSCIENCES

La signature cérébrale de l'humour

L'humour facilite les relations sociales, égaye le quotidien et serait bon pour la santé. Une équipe Inserm de l'Institut du cerveau à Paris, en collaboration avec l'université israélienne Bar-Ilan, décrypte les mécanismes neuronaux associés à cette forme d'esprit. Treize personnes ont été invitées à regarder un extrait de film de Charlie Chaplin. Un choix justifié par le fait que « *les humains sont très sensibles aux ressorts comiques de l'humour non verbal comme les gesticulations ou les chutes* », explique le neurologue **Lionel Naccache**. Pendant le visionnage, les chercheurs ont pu enregistrer l'activité cérébrale des volontaires avec une grande précision spatiale et temporelle, par électroencéphalogramme intracrânien : il s'agissait en effet de patients épileptiques porteurs d'électrodes implantées. Ils ont ainsi observé la mise en place d'un patron de signaux neuronaux particuliers lors des scènes les plus drôles. Les ondes à haute fréquence deviennent alors plus nombreuses, et celles à basse fréquence diminuent, en particulier au niveau du lobe temporal, dans la partie latérale et inférieure du cerveau. L'activité neuronale à haute fréquence est notamment observée lors de tâches cognitives complexes (planification, résolution de problèmes...) : elle serait donc également une marque d'appréciation de l'humour. **A. R.**

Lionel Naccache : unité 1127 Inserm/Sorbonne Université

📄 V. Axelrod et al. *Neuropsychologia*, 14 avril 2023 ; doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2023.108558



⤵ L'appréciation de scènes humoristiques est associée à une activité électrique spécifique dans le cerveau.

© Sylviane / Adobe Stock

QUESACO

PFAS

Parmi la longue liste de produits chimiques préoccupants, les substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées, PFAS pour les intimes, sont utilisées depuis les années 1950 dans de nombreux produits industriels et domestiques car elles résistent aux taches, à la graisse, à l'eau, aux fortes températures... Or, ces composés synthétiques très stables se diffusent sur de longues distances et finissent dans notre alimentation (produits de la mer et laitiers au premier chef), l'eau potable et l'air que nous respirons. Ces « polluants éternels » s'accumulent ainsi dans l'organisme de la quasi-totalité de la population mondiale. Si certains effets sont documentés chez l'animal (atteintes du foie et du système immunitaire, développement de tumeurs), d'autres sont avérés scientifiquement chez l'humain (moindre réponse vaccinale chez les enfants,

troubles du neurodéveloppement chez les nouveau-nés). Les PFAS perturberaient aussi le système métabolique et endocrinien humain ainsi que l'expression des gènes, avec des modifications susceptibles de se transmettre entre générations. Ils seraient en outre associés à un risque accru de cancer du sein, selon **Francesca Romana Mancini**, épidémiologiste de l'équipe Exposome et hérité au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif. À plus grande échelle, l'Inserm participe au programme européen HBM4EU de surveillance des expositions chimiques pour développer des biomarqueurs et des méthodes analytiques et explorer les alternatives à ces produits persistants. **A. M.**

Francesca Romana Mancini : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

📄 F. R. Mancini et al. *Int J Cancer.*, 15 février 2020 ; doi : 10.1002/ijc.32357

ARBOVIRUS

Faire face à la menace en métropole

En avril 2023, un avis du Comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires (Covars) a alerté sur l'augmentation du risque d'épidémies de dengue, de Zika et de chikungunya en France métropolitaine, en lien avec le changement climatique. Quelle est la situation actuelle ? Quelle évolution probable ? Et que peut faire la recherche biomédicale, notamment celle menée à l'Inserm, pour faire face à cette menace ?
Éléments de réponse.

« **Au cours des prochains étés** », la France pourrait connaître des flambées de dengue, de Zika et de chikungunya, prévient le Covars. Or, souligne le comité d'experts, la métropole n'est pas suffisamment préparée à faire face à ce risque sanitaire, « les capacités de gestion, de prévention et d'anticipation y requérant un renforcement important et rapide ». Heureusement, « grâce à l'expérience de ses territoires ultra-marins déjà confrontés à ces risques, la France a une expertise concrète dans ce domaine, contrairement à la majorité des pays européens. De plus, nous avons la chance d'avoir une communauté de recherche sur ce sujet qui est bien structurée », contrebalance Xavier de Lamballerie, corédacteur de l'avis du Covars et codirecteur du réseau interdisciplinaire français Arbo-France, dédié à la recherche sur les arbovirus.

Ceux-ci correspondent à une large famille de virus véhiculés par des insectes et d'autres arthropodes qui se nourrissent du sang d'animaux (moustiques, tiques...). Les agents de la dengue, du Zika et du chikungunya appartiennent à cette famille.



↑ Femelle *Aedes aegypti*, vecteur principal de la dengue et de la fièvre jaune

© L. Bishop, B. Clifton/CDC

Ils sont essentiellement transmis par les moustiques *Aedes aegypti*, venu d'Afrique, et *Aedes albopictus*, son cousin originaire de l'Asie du Sud-Est aussi dit « moustique tigre » en raison de ses rayures noires et blanches.

Si la plupart des infections qu'ils provoquent sont sans gravité, ces trois virus peuvent parfois conduire à des complications sévères voire mortelles : des défaillances d'organes en cas de dengue, une microcéphalie (tête anormalement petite) chez des bébés nés de mères infectées par le virus Zika ou encore des douleurs articulaires persistantes et sévères en cas de chikungunya. Certes, la létalité de ces arboviroses est globalement faible : elles sont associées à environ un décès pour mille infections selon la Haute Autorité de santé – contre jusqu'à cinq sur mille pour la Covid. Oui, mais voilà, « si la transmission de ces arboviroses augmente, il y aura aussi plus de formes graves et de risque de saturation des systèmes de santé, et donc davantage de décès », fait remarquer André Cabié, chercheur au centre d'investigation clinique Antilles-Guyane et co-auteur de l'avis du Covars.

En France, « à ce jour, les arbovirus concernent surtout les territoires ultra-marins tropicaux, qui sont confrontés de manière récurrente à la dengue et dont certains ont dû affronter des vagues épidémiques de Zika et de chikungunya »,

souligne Xavier de Lamballerie. Par exemple, « depuis 2018, La Réunion subit une épidémie de dengue chaque année », illustre Patrick Gérardin, chercheur au centre d'investigation clinique de l'île. Or si une certaine immunité se met en place après chaque épidémie, cette protection diminue avec le temps, ce qui augmente le risque de nouvelles vagues. De plus, concernant

la dengue, le risque de formes graves augmente en cas de réinfection.

Changement climatique et événements mondiaux

En métropole, entre mai et décembre 2022, l'agence Santé publique France a enregistré « seulement » 272 cas de dengue, 22 de chikungunya et 3 de Zika. Cependant, ces chiffres pourraient exploser à l'avenir. En cause, notamment le changement climatique : « En raison de la hausse des températures et/ou des variations

« Grâce à l'expérience de ses territoires ultra-marins déjà confrontés à ces risques, la France a une expertise concrète dans ce domaine »

Xavier de Lamballerie : unité 1207 Inserm/IRD/Aix-Marseille Université, Virus émergents

André Cabié : CIC 1424 Inserm/Centre hospitalier de Cayenne ; unité 1058 Inserm/EFS/Université des Antilles/Université de Montpellier, Pathogenèse et contrôle des infections chroniques et émergentes

🔍 Covars. Avis du 3 avril 2023 sur les risques sanitaires de la dengue et autres arboviroses à *Aedes* en lien avec le changement climatique

🔍 A. M. Pezullo et al. *Environ Res.*, 1^{er} janvier 2023 ; doi : 10.1016/j.envres.2022.114655

d'humidité, l'aire de répartition du moustique tigre ne cesse de s'étendre vers le nord », explique Xavier de Lamballerie. Mais le Covars alerte également sur « les grands événements internationaux prévus prochainement en métropole » comme la Coupe du monde de rugby en septembre 2023 et les jeux Olympiques en 2024. En effet, en engendrant d'importants mouvements de populations, ils augmentent le risque d'épidémie.

Problème : il n'existe à ce jour aucun traitement antiviral contre ces trois virus, ni aucun vaccin contre les fièvres Zika et chikungunya. Concernant la dengue, deux vaccins sont disponibles, mais chacun a ses limites : le Dengvaxia® est réservé aux plus de 6 ans déjà infectés au moins une fois ; le Qdenga® est quant à lui encore à l'étude pour s'assurer de son efficacité et de sa sécurité à long terme. Par ailleurs, en France, le système de surveillance, de détection et de gestion de ces maladies reste « perfectible », estime le Covars.

La recherche sur tous les fronts

Cependant, la recherche biomédicale, et notamment celle conduite à l'Inserm, travaille à améliorer la plupart de ces points. Ainsi, à Marseille, l'équipe de Xavier de

Lamballerie participe à l'évaluation d'un antiviral contre la dengue : la molécule JNJ-1802, développée par le laboratoire belge Janssen. Lors de travaux publiés en mars 2023, celle-ci s'est avérée « très efficace » chez le macaque rhésus.

À La Réunion, l'équipe de **Patrick Mavingui**, directeur de l'unité Processus infectieux en milieu insulaire tropical, contribue quant à elle au développement d'une approche pour lutter contre les moustiques tigres sans insecticides, des produits nuisibles pour l'environnement et contre lesquels ces insectes peuvent développer des résistances. Leur idée ? Utiliser une bactérie nommée *Wolbachia* qui rend ce moustique stérile. « *La start-up SymbioTic a réalisé un premier lâcher de mâles stérilisants à La Réunion en 2022. Un second est prévu en 2024. Si son efficacité est confirmée, cette technique pourrait être utilisée en métropole* », indique Patrick Mavingui.

Autre recherche intéressante : à la Martinique et à La Réunion, d'autres équipes Inserm tentent d'identifier des facteurs qui permettent de prédire si une personne infectée par la dengue est à risque de forme grave.

« En savoir plus est essentiel pour orienter précocement les patients et éviter une saturation de la médecine de ville ou des services hospitaliers en cas de forte épidémie »

« En savoir plus est essentiel pour orienter précocement les patients et éviter une saturation de la médecine de ville ou des services hospitaliers en cas de forte épidémie », explique **Olivier Maillard**, chercheur au centre d'investigation clinique de La Réunion. Lors

de travaux parus en avril 2023, l'épidémiologiste et ses collègues ont noté qu'une origine ouest-européenne (par rapport à des origines locales), un antécédent de maladies cardiovasculaires ou encore un retard de diagnostic et de prise en charge augmentent le risque de complications.

Mais impossible de citer tous les projets en cours sur la dengue, Zika et le chikungunya... D'autant qu'il s'en lance de nouveaux régulièrement ! En avril 2023, par exemple, le consortium Arbo-France réuni autour d'André Cabié a soumis à financement un vaste projet qui inclut l'ensemble des territoires français (métropole et outre-mer), destiné à identifier des facteurs prédictifs de formes graves de dengue, de nature cette fois génétique ou biologique. Ainsi, à mesure que le risque augmente, la riposte contre les arbovirus s'accélère. « Nous sommes à l'orée d'une nouvelle ère », estime Xavier de Lamballerie. De quoi mieux faire face à une épidémie si elle survenait, comme le craint le Covars, l'un « des prochains étés » ? **Kheira Bettayeb**



🔍 Le virus Zika a été particulièrement médiatisé en raison de son implication dans une épidémie majeure qui a débuté en 2015 et dont l'épicentre se situe principalement au Brésil.

Patrick Gérardin, Olivier Maillard : CIC 1410
Inserm/CHU de La Réunion

Patrick Mavingui : unité 1187 Inserm/Université de La Réunion/CNRS/IRD

📄 O. Goethals *et al.* *Nature*, 15 mars 2023 ;
doi : 10.1038/s41586-023-05790-6

📄 M. Carras *et al.* *PLoS Negl Trop Dis.*, 17 avril 2023 ;
doi : 10.1371/journal.pntd.0011260

Pour en savoir plus :

Le magazine de l'Inserm n° 49, Grand angle, « Zoonoses. Réconcilier l'humain et l'animal », p. 24-35

Encéphalites auto-immunes

Prédire leur évolution

Les patients atteints d'encéphalites auto-immunes sont d'ordinaire jeunes et autrement en bonne santé. Certains de leurs anticorps inactivent des cibles (récepteurs, canaux...) sur des cellules du cerveau, causant divers symptômes, souvent soudains et aigus. Des traitements existent mais ils ne sont malheureusement pas toujours efficaces. Sont alors proposés des immunosuppresseurs plus toxiques, prescrits à long terme, parfois au-delà de leur intérêt thérapeutique, non sans conséquences sur la qualité de vie des malades. Aucun indicateur ne permet actuellement d'affirmer une rémission et donc de décider de l'arrêt du traitement. Mais cela pourrait bientôt changer. Grâce à une technologie ultrasensible, **Chloé Bost** et son équipe de l'Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires ont pu montrer que le taux sanguin de la protéine YKL-40, impliquée dans l'inflammation, semble suivre l'état clinique. Il diminue chez les patients en rémission et inversement. S'il s'avère que le dosage régulier de la molécule informe sur la neuro-inflammation et permet de caractériser l'évolution de la pathologie, la prise en charge des patients pourrait être plus finement adaptée, évitant ainsi de nombreux événements indésirables. **M. R.**

Chloé Bost : unité 1291 Inserm/CNRS/Université Toulouse-III - Paul-Sabatier

G. Dorcet et al. *Clin Transl Immunol.*, 15 mars 2023 ; doi : 10.1002/cti2.1439

MUCOVISCIDOSE

Bénéfices des traitements sur la nutrition

La mucoviscidose touche 1 nouveau-né sur 4 000 en France. Liée à une anomalie du gène qui permet la synthèse de la protéine CFTR, elle altère la respiration et la digestion. Elle induit aussi souvent une dénutrition associée à une dégradation de la santé des patients. Des médicaments « modulateurs de CFTR » restaurent partiellement la fonctionnalité de la protéine et améliorent notam-

ment la fonction pulmonaire. Après analyse des apports alimentaires de 34 enfants atteints de mucoviscidose traités par ces médicaments, **Margaux Gaschignard, Raphaël Enaud, Stéphanie Bui** et leurs collègues bordelais ont noté que ces molécules pouvaient aussi améliorer leur état nutritionnel, notamment chez ceux avec un indice de masse corporelle faible, alors même que leurs apports énergétiques avaient diminué

après le début du traitement. De plus, leurs taux sanguins de vitamine E et de sélénium ont respectivement cru de 27 et 12,5 %. Ces bénéfices pourraient s'expliquer par deux améliorations liées aux modulateurs de CFTR : une meilleure fonction respiratoire, susceptible de réduire la dépense énergétique, et une augmentation de l'absorption des nutriments au niveau intestinal. **K. B.**

Margaux Gaschignard, Raphaël Enaud, Stéphanie Bui : unité 1045 Inserm/Université de Bordeaux, Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux

M. Gaschignard et al. *Front Pediatr.*, 29 mars 2023 ; doi : 10.3389/fped.2023.1130790

➔ L'atteinte nutritionnelle est fréquente lors du diagnostic de la mucoviscidose et est associée à un moins bon pronostic.

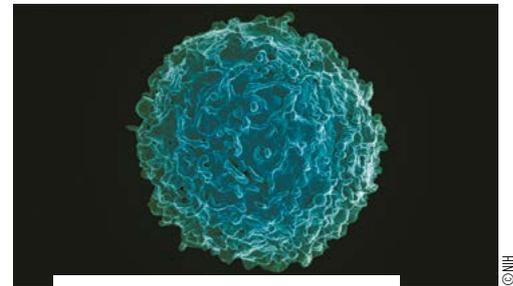


©Archie Stock

Obésité

Des dérèglements immunitaires chez les enfants aussi

Facteurs de risque de pathologies métaboliques et infectieuses, le surpoids et l'obésité jouent sur l'immunité. L'accumulation de tissu adipeux attire des cellules du système immunitaire (des macrophages mais aussi quelques lymphocytes) sécrétrices de molécules pro-inflammatoires qui se dispersent dans l'organisme. On assiste alors à une inflammation chronique à bas bruit, décrite en détail chez l'adulte. Mais cette infiltration du tissu adipeux peut exister dès l'enfance. Au laboratoire Inserm Nutrimique à Paris, **Béatrice Dubern** et son équipe se sont intéressées aux profils lymphocytaires d'enfants en situation d'obésité, particulièrement dans les formes précoces sévères et syndromiques. Leurs



➔ Un lymphocyte B, constituant majeur du système immunitaire

©INH

travaux ont mis en évidence des profils particuliers, singulièrement riches en lymphocytes B CD19+ et étroitement corrélés au degré de l'obésité et aux marqueurs inflammatoires. Ils traduisent un déséquilibre immunitaire qui peut favoriser les infections et nuire à la réponse vaccinale. Les chercheurs appellent à la mise à jour des recommandations vaccinales dans cette population. **M. R.**

Béatrice Dubern : unité 1269 Inserm/Sorbonne Université

A. Dieme et al. *Arch Pediatr.*, 13 avril 2023 ; doi : 10.1016/j.arcped.2023.02.009

Drogues

La polyconsommation des festivaliers

Loin de la vigilance des professionnels de santé, la consommation de psychotropes chez les jeunes en milieu festif est longtemps restée abstraite pour les scientifiques. **Caroline Vigneau**, chercheuse dans l'unité Inserm Sphere à Nantes, en

association avec le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance des Pays de la Loire, est allée trouver l'information à la source : dans les festivals. Et les chiffres parlent d'eux-mêmes : 82 % des festivaliers interrogés déclarent avoir consommé au moins une substance (en dehors de l'alcool et du tabac) au cours des derniers mois, en particulier du cannabis (63 %), de l'ecstasy/MDMA (49 %) et de la cocaïne (42 %). Deux profils très différents sont identifiés : les

polyconsommateurs « faibles à modérés », qui utilisent des drogues « classiques » (ecstasy/MDMA, cocaïne), et les polyconsommateurs « modérés à extensifs » qui consomment un plus grand nombre de substances, notamment moins « ordinaires » (speed, kétamine, nouvelles drogues de synthèse). Pour autant, ces derniers s'informent davantage et connaissent plus souvent les structures de réduction et de prévention des risques. Des détails utiles pour cibler les campagnes de sensibilisation. **M. R.**

Caroline Vigneau : unité 1246 Inserm/ Nantes Université/Université de Tours, Méthodes pour la recherche en santé axée sur le patient

M. Istvan *et al.* *Harm Reduct J.*, 29 mars 2023 ; doi : 10.1186/s12954-023-00770-5



© Isquiere/Adobe Stock

MALADIE DE PARKINSON

Certaines statines diminueraient le risque



↪ Certaines statines, des médicaments prescrits contre le cholestérol, pourraient contribuer à prévenir la maladie de Parkinson.

Prescrites contre l'hypercholestérolémie, certaines statines pourraient aussi protéger de la maladie de Parkinson. **Thi Thu Ha Nguyen, Alexis Elbaz** et leurs collègues franciliens ont comparé l'incidence de cette pathologie neurodégénérative en fonction des prescriptions de statines chez 73 925 femmes âgées en moyenne de 62,5 ans, suivies pendant 15 ans. Résultat : l'utilisation de statines lipophiles – solubles dans la graisse (atorvastatine, fluvastatine et simvastatine) – plus de 5 ans avant le début de la maladie était associée à une diminution de 30 % du risque de développer la maladie, avec un effet proportionnel à la dose quotidienne utilisée. En revanche, une telle association n'a pas été notée pour les statines hydrophiles – solubles dans l'eau (pravastatine et rosuvastatine). Capables d'entrer plus facilement dans le cerveau, les premières inhibent une voie biochimique qui permet non seulement la production du cholestérol, mais aussi celle de plusieurs produits générateurs d'inflammation et de stress oxydatif, deux facteurs qui favorisent la maladie de Parkinson. **K. B.**

Thi Thu Ha Nguyen, Alexis Elbaz : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations

T. Nguyen *et al.* *Mov Disord.*, 14 février 2023 ; doi : 10.1002/mds.29349

Covid-19

Qui sont ceux qui perdent le goût et l'odorat ?

La perte partielle ou totale de l'odorat (anosmie) ou du goût (agueusie) sont deux symptômes caractéristiques de la Covid-19. Une équipe incluant **Nathanaël Lapidus**, de l'institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique à Paris, a analysé des données de santé de 3 439 patients infectés pendant la première vague en 2020, dont 22 % ont développé de tels troubles. Au final, plusieurs facteurs se sont avérés associés à un surrisque

de présenter une anosmie ou une agueusie : fumer (+ 54 %), boire plus de deux verres d'alcool par jour (+ 37 %), être une femme (+ 28 %) et avoir un taux élevé d'anticorps dirigés contre le virus de la Covid (+ 33 %). Autre enseignement intéressant : parmi les participants affectés par un trouble du goût ou de l'odorat, 90 % ont rapporté une grande variété d'autres symptômes (fièvre, fatigue...). Seuls 10 % n'ont décrit aucun autre signe clinique ou uniquement un nez qui coule (rhinorrhée). De quoi mieux comprendre les mécanismes à l'origine de l'anosmie et de l'agueusie liées à la Covid et mieux les prévenir ? **K. B.**

Nathanaël Lapidus : unité 1136 Inserm/ Sorbonne Université

J. Ramillon *et al.* *BMC Infect Dis.*, 14 avril 2023 ; doi : 10.1186/s12879-023-08162-7



↪ En cas de Covid-19, les femmes ont plus de risque de présenter une anosmie ou une agueusie que les hommes.

© Olma Berlin/Adobe Stock

THÉRAPIES CIBLÉES

Un nouveau convoyeur
de traitements
au cœur des cellules

Produites par la plupart de nos cellules, les vésicules extracellulaires sont impliquées dans de nombreux processus physiologiques. Elles permettent notamment aux cellules de communiquer à distance à travers le transfert de molécules biologiques. La recherche tente de détourner cette machinerie cellulaire pour administrer de manière ciblée des substances thérapeutiques à certaines cellules dysfonctionnelles ou cancéreuses.

Les vésicules extracellulaires? Mais qu'est-ce donc? « Ce sont en quelques sortes des “mini-cellules” dépourvues de noyau et des structures cellulaires habituelles, explique Graça Raposo, directrice de recherche CNRS à l'institut Curie, qui étudie depuis une trentaine d'années la formation et les fonctions des vésicules extracellulaires. Produits par la plupart de nos cellules, ces petits “sacs” circulent dans les fluides biologiques comme le sang, le mucus ou encore le liquide céphalorachidien dans lequel baigne notre cerveau. Mises en évidence dans les années 1970, les vésicules extracellulaires ont longtemps été considérées comme un moyen pour les

⚡ **Lymphocyte B.** Cellule du système immunitaire en charge de la fabrication des anticorps

⚡ **Cellule dendritique.** Cellule du système immunitaire présente dans de nombreux organes périphériques, qui migre vers les ganglions lymphatiques pour déclencher une réponse immunitaire

⚡ **Biomarqueur.** Paramètre physiologique ou biologique mesurable qui permet de suivre l'évolution in vivo d'une maladie ou d'un processus

Graça Raposo: UMR 144 Institut Curie/CNRS/Sorbonne Université, Biologie cellulaire et cancer

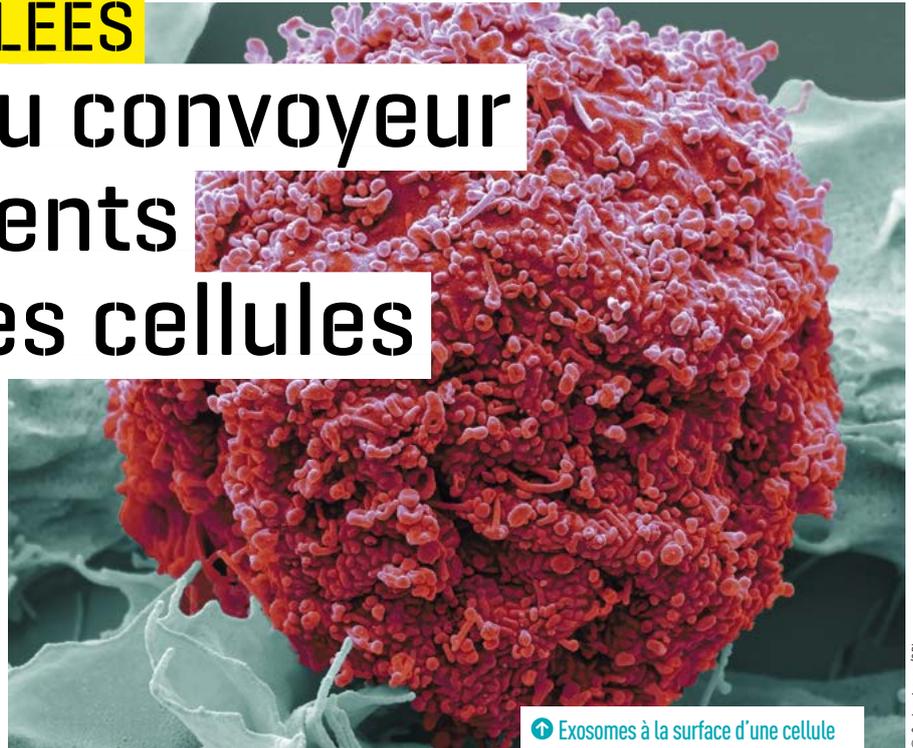
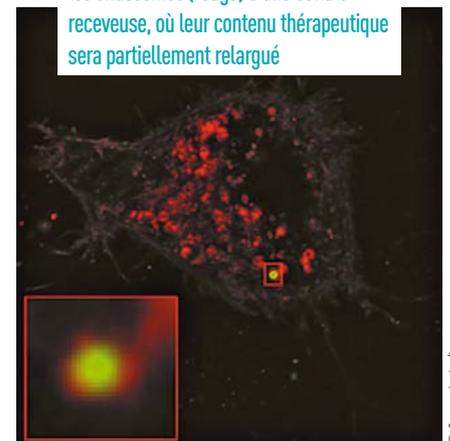
cellules d'évacuer leurs déchets. » Mais leur rôle dans l'organisme ne se cantonne pas à celui de poubelle cellulaire. De tailles et de compositions variées, elles sont en effet impliquées dans de nombreux processus physiologiques comme la fertilité, la régénération des tissus ou encore les réponses de notre système immunitaire. Ainsi, « certaines cellules de défense de notre organisme comme les lymphocytes B ⚡ et les cellules dendritiques ⚡ relarguent des vésicules extracellulaires pour stimuler les réactions immunitaires », poursuit Graça Raposo, qui a contribué à mettre en évidence ce phénomène dans les années 1990. Ces vésicules participent également à de nombreux mécanismes pathologiques associés aux maladies cardiovasculaires, infectieuses et neurodégénératives ou encore au cancer. « Les cellules cancéreuses produisent beaucoup de vésicules extracellulaires qui participent à la formation de métastases », précise la biologiste. Comprendre cette variété de fonctions des vésicules extracellulaires, tantôt bonnes, tantôt mauvaises pour la santé, est essentiel d'un point de vue fondamental mais pourrait aussi déboucher sur de nouvelles stratégies thérapeu-

tiques. « La recherche dans ce domaine a explosé ces dernières années », remarque Graça Raposo.

Exploiter les vésicules extracellulaires

Des groupes de chercheurs et de multiples start-up mettent ainsi en place des essais cliniques dans le but de tirer profit du potentiel des vésicules extracellulaires, notamment en matière de régénération

⬇ **Vésicules extracellulaires (vert) biofabriquées, internalisées dans les endosomes (rouge) d'une cellule receveuse, où leur contenu thérapeutique sera partiellement relargué**



⬆ **Exosomes à la surface d'une cellule**

des tissus ou comme biomarqueurs^{1,2}, les vésicules étant spécifiques des cellules qui les produisent. Elles pourraient aussi contribuer à perfectionner des protocoles de thérapies géniques – dont le but est d'introduire du matériel génétique dans des cellules dysfonctionnelles – et de thérapies ciblées qui visent à détruire des cellules cancéreuses. En effet, « les vésicules extracellulaires agissent comme des véhicules biologiques qui permettent le transport de biomolécules entre cellules », explique **Grégory Lavieu**, biologiste et directeur d'une équipe de recherche labellisée Inserm à l'université Paris Cité. Elles acheminent ainsi des protéines, des lipides ou du matériel génétique d'une cellule donneuse vers une cellule receveuse. » Le relargage du contenu vésiculaire peut alors modifier le comportement et les propriétés des cellules receveuses. Ces caractéristiques des vésicules extracellulaires pourraient donc être exploitées pour acheminer des substances actives de façon ciblée à certains tissus et cellules de l'organisme. L'équipe de Grégory Lavieu a d'ores et déjà planté quelques jalons pour faire de cette idée prometteuse une réalité. La doctorante **Shéryl Bui** et la chercheuse **Julia Dancourt** ont en effet récemment mis au point des procédés de biofabrication de cellules donneuses à même de produire des vésicules extracellulaires capables de détruire des cellules receveuses. « Nous avons tout d'abord manipulé ces cellules donneuses à l'aide d'outils génétiques pour les rendre résistantes à une toxine létale et pouvoir contrôler le chargement de cette "arme" dans les vésicules extracellulaires. En parallèle, nous avons forcé l'expression dans les vésicules d'une protéine d'origine humaine – la syncytine-1 – qui améliore de façon significative la fusion de leur membrane avec celles des cellules receveuses », explique le chercheur. Son équipe avait en effet déjà montré dans de précédents travaux que le relargage du contenu vésiculaire requiert la fusion de ces membranes, une étape qui n'est pas optimale dans les conditions naturelles. « Les vésicules produites ont ensuite été purifiées avant d'être mises en contact avec des cellules cancéreuses in vitro. Nous avons alors observé la mort de celles-ci. Cela prouve que les vésicules extracellulaires ont bien été assimilées

car la toxine diphtérique utilisée dans ces travaux n'est active qu'à l'intérieur des cellules cancéreuses, où elle bloque la synthèse des protéines. Nous avons donc créé des vésicules tueuses susceptibles de détruire n'importe quelle cellule receveuse », se réjouit Grégory Lavieu.

Du ménage au convoyage

Et cette méthode, qui a fait l'objet d'un dépôt de brevet en juillet 2022 avec l'aide d'Inserm Transfert, la filiale privée de l'Institut spécialisée dans la valorisation, est versatile. Ces vésicules bioconçues pourraient non seulement bonifier l'arsenal thérapeutique de lutte contre les tumeurs en permettant l'ablation de cellules cancéreuses mais seraient aussi en mesure d'acheminer n'importe quelle substance active à l'intérieur de cellules cibles, par exemple des gènes-médicaments dans le cadre de thérapies géniques. Or, ces vésicules présentent quelques avantages par rapport aux autres systèmes d'administration ciblée de médicaments comme les nanoparticules ou les liposomes, un autre type de vésicules créées de façon artificielle. « Les vésicules extracellulaires ne déclenchent pas ou peu de réaction du système immunitaire, ce qui augmente leur chance d'atteindre leur cible avant d'être détruites », déclare

Grégory Lavieu. Par ailleurs, « l'utilisation d'une protéine "fusogène" d'origine humaine permet de se passer des éléments viraux habituellement employés pour pénétrer les cellules cibles et ainsi de limiter les risques sanitaires potentiels. » Pour faire de ces vésicules de bons vecteurs pour l'administration ciblée de médicaments, il reste encore aux chercheurs à les diriger spécifiquement vers leur cible. « Nous sommes d'ores et déjà en train de manipuler les vésicules afin d'intégrer dans leur membrane des anticorps spécifiques pour qu'elles soient attirées de manière préférentielle par des cellules qui exhibent l'antigène correspondant. » Ces mini-cellules, longtemps perçues comme des poubelles, pourraient donc bientôt se révéler un convoyeur incontournable pour acheminer des traitements directement au sein de cellules malades. **Simon Pierrefixe**

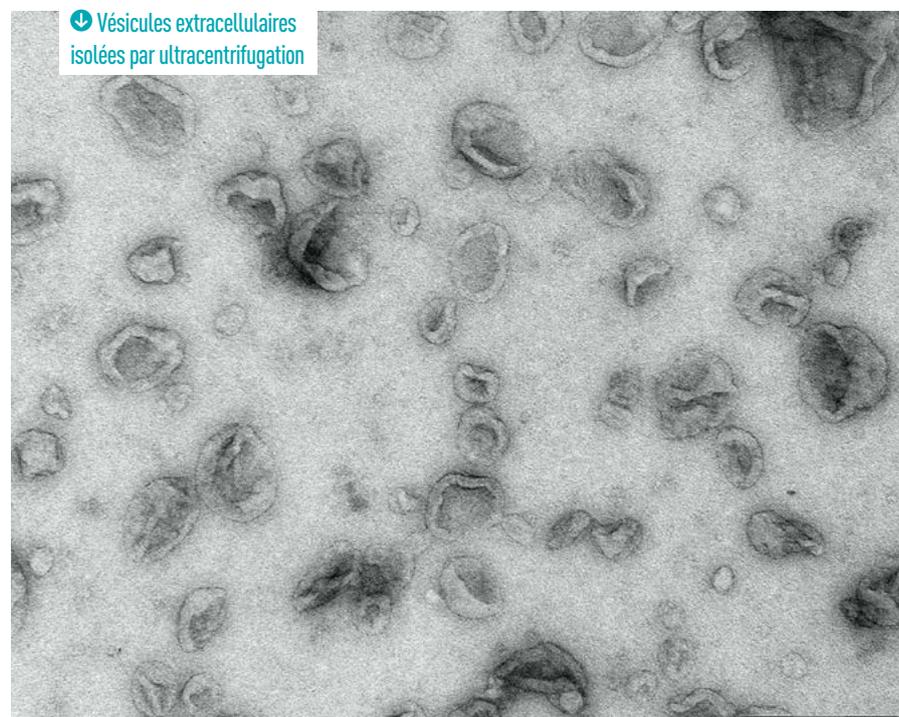
Grégory Lavieu, Shéryl Bui, Julia

Dancourt : unité 1316 Inserm, Membrane dynamics in and outside the cell

🔗 J. Dancourt et al. *Sci Rep.*, 19 janvier 2023 ; doi : 10.1038/s41598-023-28306-8

🔗 S. Bui et al. *ACS Appl Bio Mater.*, 13 février 2023 ; doi : 10.1021/acsbm.2c00955

🔗 É. Bonsergent et al. *Nat Commun.*, 25 mars 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-22126-y





PAYS-BAS

LEUCÉMIE PÉDIATRIQUE

Un meilleur
taux de survie
grâce à l'im-
munothérapie

La leucémie lymphoblastique aiguë est le cancer pédiatrique

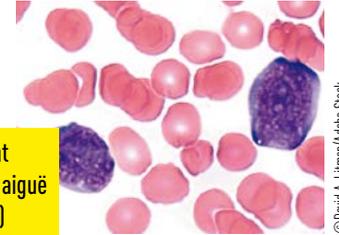
le plus fréquent. Pour la moitié des enfants traités par chimiothérapie intensive, la maladie cause le décès ou réapparaît dans les deux ans. Entre 2018 et 2021, lors d'un essai clinique international intégrant 30 nourrissons souffrant de ce cancer, l'équipe de Rob Pieters, du centre d'oncologie pédiatrique Princesse Máxima d'Utrecht, a montré qu'un traitement additionnel pendant 28 jours par un médicament anti-

cancéreux, le blinatumomab, permettait d'obtenir un taux de survie à 2 ans de 82 %. Cet anticorps monoclonal entraîne la libération d'enzymes qui détruisent spécifiquement les cellules tumorales, des globules blancs de type lymphocyte B. Reste à évaluer, sur le long terme, les effets de ce traitement.

➔ Cellules sanguines chez un patient atteint de leucémie lymphoblastique aiguë montrant deux lymphoblastes (violet)

➔ **Anticorps monoclonal.** Protéine fabriquée en laboratoire et capable de reconnaître spécifiquement une ou plusieurs autres molécules, afin de faciliter leur élimination

📄 I. M. van der Stuijs *et al.* *N Engl J Med.*, 27 avril 2023 ; doi : 10.1056/NEJMoa2214171



© David A. Limm/Adobe Stock



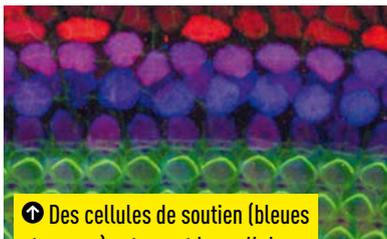
ÉTATS-UNIS

SURDITÉ

Restaurer l'ouïe
en régénérant les
cellules ciliées

Dans la majeure partie des cas, la surdité est provoquée par la perte ou le dommage des cellules ciliées de l'oreille interne, des cellules sensorielles qui convertissent les signaux sonores en impulsions électriques. Des chercheurs, dirigés par Zheng-Yi Chen de la faculté de médecine de Harvard, ont découvert qu'il était possible, grâce à un cocktail de molécules, de reprogrammer en cellules ciliées les cellules de soutien qui les entourent. Ce « médicament » a été administré au niveau de l'oreille interne de souris aux cellules ciliées endommagées. Le traitement a permis de rendre les cellules ciliées de nouveau fonctionnelles. Néanmoins, d'autres études doivent encore être réalisées pour envisager son application à l'humain.

📄 Y.-Z. Quana *et al.* *PNAS*, 17 avril 2023 ; doi : 10.1073/pnas.2215253120



➔ Des cellules de soutien (bleues et rouges) entourent les cellules ciliées (vertes) chez la souris

© E. Carrot/Univer/INDDC/NIH



JAPON

DÉPRESSION ET STRESS

Vers un
nouvel anti-
dépresseur ?

On estime que 20 personnes sur 100 seront touchées par la dépression au cours de leur vie et que 30 % d'entre elles seront résistantes aux médicaments antidépresseurs. Partant de ce constat, les chercheurs s'intéressent, entre autres, aux récepteurs delta-opioïdes jouant un rôle important dans la dépression. Récemment, une équipe sous la responsabilité d'Akiyoshi Saitoh de la faculté de pharmacie de l'université de Tokyo a décrypté, sur des souris atteintes de dépression, les mécanismes physiologiques à l'origine des effets antistress et antidépresseurs du KNT-127, une molécule avec une action similaire aux récepteurs delta-opioïdes. Bilan ? Elle réduit l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, un système neuronal impliqué dans la régulation du stress.

📄 T. Yoshioka *et al.* *Neuropharmacology*, 30 mars 2023 ; doi : 2023.109511

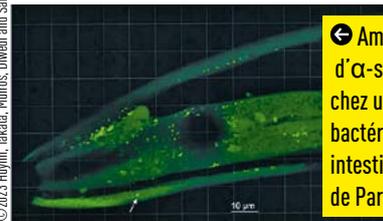


FINLANDE

PARKINSON

Une bactérie à l'origine
de la maladie ?

© 2023 Huynh, Takala, Munnos, Divedi and Saris



➔ Amas d' α -synucléine (vert) chez un ver nourri de bactéries issues des intestins de malades de Parkinson

Une équipe italo-finlandaise a suggéré en 2021 que, dans la maladie de Parkinson, l'agrégation toxique de protéine α -synucléine serait provoquée par la bactérie *Desulfovibrio*, un pathogène intestinal. Pour aller plus loin, cette même équipe, codirigée par Per Saris de l'université de Padoue et Vy Huynh et Timo Takala de l'université d'Helsinki, a collecté des échantillons fécaux de dix patients atteints de Parkinson et de leurs conjoints sans problème de santé. Après avoir isolé les espèces de *Desulfovibrio*, ils les ont intégrées dans le régime alimentaire du nématode *Caenorhabditis elegans*, un ver modifié génétiquement pour surexprimer la protéine α -synucléine fusionnée avec une protéine fluorescente. Bilan : les vers nourris par les bactéries intestinales des patients atteints de Parkinson présentaient des agrégats d' α -synucléine plus nombreux et plus grands, en comparaison avec ceux nourris par les *Desulfovibrio* issues des conjoints. Les chercheurs souhaitent désormais identifier les gènes pathogènes de *Desulfovibrio* retrouvées chez les patients Parkinsoniens et qui pourraient expliquer la maladie.

📄 V. A. Huynh *et al.* *Front Cell Infect Microbiol.*, 1^{er} mai 2023 ; doi : 10.3389/fcimb.2023.1181315

ANXIÉTÉ

Découverte d'un mécanisme génétique de résilience

L'anxiété et les troubles associés touchent 28 % des adultes au cours de leur vie. Les connaissances en neurobiologie montrent qu'un stress peut induire des modifications profondes dans l'expression des gènes de plusieurs régions cérébrales impliquées dans les émotions, dont l'amygdale. Une équipe internationale, coordonnée par Valentina Mosienko de l'université de Bristol, a montré, in vivo chez la souris mâle, qu'un stress aigu (immobilisation

pendant 6 heures) entraîne la surexpression d'un micro-ARN (miR483-5p) dans les synapses¹ de la partie basolatérale de l'amygdale. En effet, cette petite molécule d'ARN² non codante a des effets anxiolytiques lorsqu'elle est surexprimée dans ce noyau cérébral et y induit une modification de la morphologie des neurones. Les chercheurs ont également identifié que cet effet anxiolytique repose sur le rôle répresseur de miR483-5p, augmenté à la suite d'un stress,

sur le gène *Pgap2*. Avant d'envisager l'utilisation de ce frein moléculaire à l'anxiété comme une cible thérapeutique, il est nécessaire, entre autres, de comprendre les cascades moléculaires consécutives à l'inhibition de *Pgap2* par ce micro-ARN. **J. P.**

¹**Synapse.** Zone de communication entre les neurones

²**ARN.** Molécule issue de la transcription d'un gène et qui permet la synthèse d'une protéine

³M. Mucha *et al.* *Nat Commun.*, 25 avril 2023 ; doi : 10.1038/s41467-023-37688-2



© iMicro/Adobe Stock



LE POINT AVEC



Anna Beyeler

chercheuse au Neurocentre Magendie (unité 1215 Inserm/ Université de Bordeaux) à Bordeaux

Les perspectives thérapeutiques de ces résultats semblent prometteuses. Que reste-t-il à faire avant d'envisager le développement d'une alternative aux anxiolytiques ?

Anna Beyeler : Des années de recherche préclinique sur des modèles animaux sont

encore nécessaires avant de transformer cette découverte en essais cliniques chez les patients. Bien que très intéressants, ces résultats ne sont qu'une première pierre à l'édifice de la compréhension du rôle des micro-ARN, et dans ce cas de miR-483-5p, dans les comportements anxieux et non anxieux, ainsi que dans la physiologie, à long terme.

Quelles sont les limites de cette étude ?

A. B. : Plusieurs points sont à compléter : le test d'anxiété du labyrinthe en croix surélevé et le modèle de stress de contention intense utilisés ici permettent d'évaluer les effets d'un stress aigu, mais ne sont pas des modèles de réponses pathologiques, donc de troubles anxieux. Notons par ailleurs que l'étude a été réalisée seulement chez des souris mâles, alors qu'il existe un dimorphisme sexuel de la prévalence des troubles anxieux, surreprésentés chez les femmes. Ainsi, il est indispensable de tester le rôle de miR-483-5p chez les rongeurs femelles avant d'initier des études cliniques. Enfin, il est également important de comprendre l'impact de ces altérations au sein de l'amygdale sur les circuits de neurones qui impliquent cette région,

comme les connexions avec le cortex insulaire ou le noyau de la strie terminale.

Comment ces résultats rejoignent-ils vos travaux sur l'anxiété ?

A. B. : Nous travaillons sur des modèles précliniques d'anxiété malade, chez les souris mâles et femelles, à l'échelle des circuits, en particulier sur les réseaux de neurones qui impliquent l'amygdale et le cortex insulaire. Des études moléculaires comme celle-ci sont des ressources précieuses pour construire une théorie plus complète sur les mécanismes sous-jacents aux troubles anxieux. En effet, la vulnérabilité aux troubles anxieux résulte de l'interaction de facteurs génétiques, environnementaux et développementaux qui vont façonner notre cerveau. L'étude concomitante de ces différents facteurs est indispensable à la compréhension de ces maladies, et ainsi au développement de nouvelles approches thérapeutiques faisant appel à la pharmacologie, à la thérapie génique ou au *neurofeedback*, une interface cerveau-machine non invasive qui permet d'entraîner le cerveau à réguler son activité.

Propos recueillis par Julie Paysant

Lauréate des Sanofi iAward Europe en 2021 et directrice de recherche à l'Inserm, Claire Magnon a fait preuve d'une rare pugnacité pour valoriser ses travaux sur le rôle d'un réseau neuronal dans le développement des tumeurs. Ceux-ci ouvrent la voie à l'élaboration de nouvelles molécules ciblées pour le traitement du cancer.

CLAIRE MAGNON

Romp^{re} le dialogue entre tumeur et cerveau

Tout comprendre du médicament, voilà l'ambition que s'était fixée, encore enfant, Claire Magnon, sans qu'aucun membre de sa famille ne pût vraiment l'expliquer. Désormais, c'est cet objectif que la directrice de recherche Inserm et son équipe du Laboratoire cancer et microenvironnement (LCM) effleurent du doigt. Lauréate du prix Sanofi iAward Europe 2021, elle a carte blanche pour préparer le développement d'un médicament. Celui qui viendra consacrer les vingt années passées à travailler sur le microenvironnement tumoral chez des patients atteints d'un cancer de la prostate ou du sein. Des travaux commencés pendant sa thèse, au cours de laquelle elle a étudié l'angiogenèse tumorale – le développement du réseau vasculaire dans les tissus tumoraux. De ce parcours, Claire Magnon retient une période particulièrement difficile, entre 2009 et 2013, où il lui aura fallu batailler pour convaincre une communauté scientifique frileuse devant des résultats pourtant incontestables : le système nerveux est capable de participer au développement du cancer et à sa progression métastatique. Les liens entre tumeur, système vasculaire et système immunitaire avaient pourtant déjà été établis. « On le sait depuis les années 1970 ; quand une tumeur se développe dans un organe, elle s'approprie les com-

posantes de son environnement, explique Claire Magnon. *Les systèmes immunitaire et vasculaire sont détournés à son propre bénéfice.* » D'un côté, la tumeur sécrète des facteurs pro-angiogéniques, qui vont densifier le réseau vasculaire. De l'autre, elle crée une inflammation des tissus, qui alerte le système immunitaire. Leurrées, les cellules de défense passent sous le contrôle de la tumeur. Mais avant Claire Magnon, aucun oncologue ne s'était intéressé à une composante essentielle : le système nerveux. D'où lui est venue cette idée novatrice ? « À l'issue de ma thèse, je voulais à tout prix comprendre les interactions entre les nerfs et la tumeur, mais... ne me demandez pas pourquoi ! Une sorte d'intuition. » Claire Magnon a soutenu sa thèse en cancérologie à l'institut Gustave-Roussy où elle s'était « piquée au jeu de la recherche ». Jusqu'à la faire entièrement basculer dans cet univers. Elle ambitionne alors un post-doctorat et un ailleurs : les États-Unis. La jeune diplômée découvre les travaux menés par Paul Frenette et son équipe au laboratoire d'hématologie du Mount Sinai Hospital à New York, sur le rôle du système nerveux dans le contrôle physiologique de la niche hématopoïétique, le réservoir des cellules souches au sein de la moelle osseuse. Claire Magnon lui adresse un CV. L'initiative paye : Paul Frenette propose de

l'accueillir un an. La chercheuse s'attelle à la recherche d'un financement, décroche très vite une bourse de la Fondation pour la recherche médicale et pose ses valises à New York en février 2007. « La première année a été une année test. J'étais la seule à étudier la cancérologie au sein d'un laboratoire dédié à l'hématologie. J'ai obtenu en seulement quelques mois des frémissements de résultats sur le rôle du système nerveux dans les tumeurs et le développement métastatique, suivis par des résultats solides en 2009. Là, tout s'est enclenché. » Du moins dans son écosystème new-yorkais. Dans la foulée, Claire Magnon a été à la fois confirmée dans son poste et promue *tenure-track assistant professor* (professeure adjointe) au Albert Einstein College of Medicine de New York. Mais ailleurs, c'est la douche froide. La communauté scientifique accueille ces résultats avec la plus grande circonspection. « Il aura fallu attendre 2013 pour que mes travaux initiés aux États-Unis soient publiés dans la revue de référence Science. Dans les années qui ont suivi, cette publication est unanimement apparue comme un landmark paper, un article décisif. Les oncologues, mais aussi les neuroscientifiques, reconnaissent enfin le système nerveux comme l'un des composants majeurs du microenvironnement tumoral et acceptent l'existence d'un dialogue noué entre le cancer et les nerfs. »

À la suite de Claire Magnon, divers travaux américains, européens et asiatiques publiés entre 2013 et 2019 terminent de convaincre : il existe bien des nerfs provenant du système nerveux autonome dans les tumeurs, et également des nerfs sensitifs, qui sécrètent des neurotransmetteurs favorisant le développement de tous types de tumeurs solides et de métastases. Une véritable révolution dans le monde de la cancérologie.

Entre-temps, Claire Magnon est rentrée en France, grâce au concours de **Paul-Henri Roméo**, directeur de recherche Inserm, à la tête de l'Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire au CEA. Elle a été, dans la foulée, lauréate du programme Atip-Avenir Inserm/CNRS pour former sa propre équipe du LCM, dont les travaux ont été salués d'un article paru dans *Nature* en 2019. « *Nous sommes allés encore plus loin en montrant qu'il existait, dans les tumeurs, un processus de neurogénèse au sens strict : c'est-à-dire la différenciation de cellules neuronales immatures en nouveaux neurones.* » Désormais, c'est acquis : toute tumeur solide périphérique est innervée, et a le potentiel de dialoguer avec le cerveau.

Et maintenant ? Au-delà du partenariat engagé avec Sanofi pour le développement de nouvelles voies thérapeutiques dans le traitement des cancers de la prostate et du sein, l'équipe de Claire Magnon veut faire avancer la recherche fondamentale : comment le système nerveux interagit-il avec les autres composants du microenvironnement tumoral ? Comment une tumeur périphérique et le cerveau parviennent-ils à dialoguer à distance ? Une feuille de route internationale a été publiée en avril 2020 dans le journal *Cell* par une trentaine d'experts internationaux de cette jeune discipline, dont Claire Magnon. L'experte vient également de publier un article dans *Nature Reviews Cancer*, qui trace les perspectives de recherche sur la relation entre cerveau et tumeur. La neuroscience du cancer est désormais en ordre de marche.

Séverine Duparcq

Claire Magnon, Paul-Henri Roméo :

unité 1274 Inserm/CEA/Université Paris-Cité/Université Paris-Saclay

📄 C. Magnon *et al.* *Science*, 12 juillet 2013 ;
doi : 10.1126/science.1236361

📄 P. Mauffrey *et al.* *Nature*, 15 mai 2019 ;
doi : 10.1038/s41586-019-1219-y

📄 C. Magnon, H. Hondermarck. *Nat Rev Cancer*,
11 avril 2023 ; doi : 10.1038/s41568-023-00556-8

© Inserm/François Guénet

DATES CLÉS

2002. Doctorat en pharmacie Paris-V et internat à l'AP-HP

2005. Thèse de science en cancérologie (Université Paris-XI, IGR)

2006. Praticienne hospitalière

2007-2010. Post-doctorat (Mount Sinai School of Medicine, New York)

2010-2011. Assistant professor (Albert Einstein College of Medicine, New York)

2015-2019. Programme Atip-Avenir Inserm/CNRS

2020. Directrice de recherche Inserm

2021. Lauréate des Sanofi iAwards Europe



Les parasites du genre *Plasmodium* à l'origine du paludisme infectent près de 250 millions de personnes chaque année dans le monde. Pour autant, ils n'en demeurent pas moins énigmatiques. Liliana Mancio Silva, chercheuse Inserm qui a reçu un ERC Consolidator Grant en janvier 2023, s'intéresse aux phases cryptiques de leur cycle de vie, en particulier aux périodes de dormance avant que les parasites ne resurgissent pour perpétuer l'infection.

Je me rappelle très bien la première fois que j'ai regardé au microscope ces parasites dormants, provenant d'un patient en Thaïlande. Résistant à la plupart des médicaments, mais aussi extrêmement efficace et compétent, ce spécimen était loin des parasites avec lesquels je travaillais au laboratoire. Ça a changé ma vie ! J'ai toujours voulu que ma recherche ait un impact. En plus de m'apporter de nouveaux outils pour répondre à des questions encore inabordées, ces parasites de la vraie vie me l'ont rappelé : il ne suffit pas d'étudier leur cycle de vie, il faut le recontextualiser. Ma recherche se doit d'avoir une application en dehors du laboratoire, pour les malades.

Pour avoir le plus d'incidence possible, je me suis attaquée au point faible du parasite, sa phase de dormance. Bien que le paludisme soit plutôt associé à de fortes fièvres et à une infection du sang, les premières étapes de la maladie commencent dans le foie, de manière asymptomatique. Seules quelques cellules hépatiques sont infectées, mais cela suffit pour que le parasite s'installe définitivement, refasse surface parfois même des années plus tard, et perpétue l'infection.

Si on savait comment endormir ou réveiller les parasites, cela changerait la donne. Repérer, comprendre, prévenir et bloquer cette étape invisible dans le foie permettrait

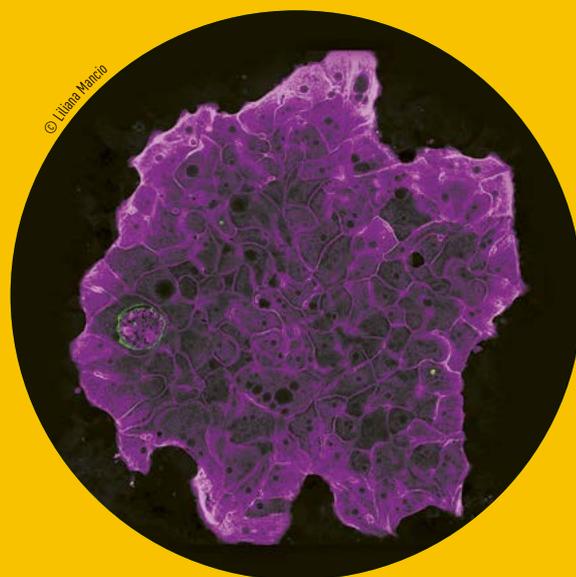
« J'ai rencontré des parasites au bois dormant »



© Caill - phivae

Liliana Mancio Silva

Unité 1201 Inserm/Institut Pasteur,
Bases génétiques et moléculaires
des interactions
hôte-parasite



© Liliana Mancio

↑ Les parasites (en vert) en état de réplication (à gauche) et en dormance (en haut et droite) dans les filots d'hépatocytes humains (magenta) cultivés in vitro

d'arrêter la maladie, d'empêcher l'apparition de symptômes et de prévenir toute rechute. C'est une cible idéale pour un vaccin ou un traitement, et nous sommes tout près du but.

Propos recueillis par Mia Rozenbaum

COMPRENDRE LA DÉGÉNÉRESCENCE DES BIOPROTHÈSES VALVULAIRES

Marine Sallé

unité 1087 Inserm/CNRS/Université
de Nantes, Institut du thorax, équipe
Génétique humaine

Lauréate du prix Odette-Rouanet décerné par la Fondation pour la recherche médicale, Marine Sallé cherche à comprendre les raisons de la dégénérescence des bioprothèses valvulaires implantées pour remplacer les valves cardiaques déficientes. Ce travail permettra de connaître les mécanismes physiopathologiques impliqués et d'identifier de potentiels traitements pour limiter ce phénomène.

Marine Sallé fonctionne au coup de cœur. C'est au cours de sa formation d'assistante ingénieure en biologie qu'elle découvre la recherche. Elle bifurque alors vers un master de recherche : « *Je m'imaginai travailler dans le domaine de la cancérologie, mais j'ai vite été passionnée par le thème de mon premier stage, qui portait sur la fonctionnalité des vaisseaux sanguins au cours de l'apnée du sommeil.* » Elle se destine désormais à la cardiologie. Elle rencontre alors Romain Capoulade et Jean-Christian Roussel, de l'équipe Génétique humaine à l'Institut du thorax à Nantes, qui lui proposent de conduire son doctorat sur la dégénérescence des bioprothèses valvulaires. « *J'ai été doublement motivée par l'aspect très concret de ce travail de recherche et par l'enjeu qu'il représente en santé publique.* » En effet, parmi les maladies valvulaires, le rétrécissement aortique calcifié touche une personne de plus de 70 ans sur dix. Dans cette maladie, la valve aortique dysfonctionne, et le cœur peine à expulser le sang, puis s'épuise.

En l'absence de traitement médical, seul le remplacement de la valve malade est possible. Mais une fois en place, la prothèse - d'origine bovine ou porcine - dégénère elle-même, sur une période moyenne allant de 10 à 15 ans après l'implantation. « *Malheureusement, les mécanismes à l'œuvre sont méconnus et nous sommes peu nombreux à travailler sur le sujet en France. Je me suis donc sentie très honorée d'être lauréate et très contente pour le laboratoire car c'est une reconnaissance pour l'importance du travail qu'il mène.* » La doctorante étudie actuellement les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la dégénérescence des bioprothèses valvulaires, via des approches in vitro et in vivo. Parmi les premiers facteurs incriminés, le cholestérol et PCSK9, un de ses modulateurs. « *Nos travaux sont encore préliminaires. Mais mieux comprendre les phénomènes moléculaires et cellulaires qui conduisent la prothèse à dégénérer permettra de proposer une thérapie adéquate pour limiter ce processus, et potentiellement de développer des prothèses qui utilisent des matériaux plus adaptés.* »

Caroline Guignot





GRAND ANGLE

LE SANG

Soigner
ses maladies
et plus encore

Dossier réalisé par
**Françoise
Dupuy Maury**

On connaît tous le sang, ou du moins on croit le connaître, car à y regarder de plus près, il se révèle bien plus complexe qu'il n'y paraît. En effet, quand il est malade, les conséquences ne touchent pas que ses fonctions bien établies – la coagulation et l'oxygénation des organes – et on peine à le soigner. Et lorsqu'on espère y trouver des informations sur notre santé, il faut parfois chercher longtemps avant de mettre le doigt sur une caractéristique fiable et robuste de ce qui dysfonctionne dans notre organisme. Plongée dans ce fluide vital, aux multiples facettes et jusque-là irremplaçable.



En décembre dernier, l'Établissement français du sang (EFS) sonnait l'alarme : il manque chaque jour 1 500 dons de sang sur les 10 000 nécessaires quotidiennement. Or, rien ne remplace le sang, qui assure de nombreuses fonctions vitales, mais peut être aussi « malade » et même refléter notre santé. Autant de facettes qui font l'objet de nombreuses recherches car le sang n'a pas encore révélé tous ses mystères. Mais c'est quoi exactement le sang ? Son élément majoritaire est le plasma. Composé à 90 % d'eau, il transporte des nutriments, des immunoglobulines (anticorps), diverses protéines et bien sûr les cellules sanguines – les plaquettes ou thrombocytes, les globules blancs ou leucocytes, et les globules rouges ou érythrocytes –, qui ont une origine unique : les cellules souches hématopoïé-

tiques (CSH). Celles-ci se différencient dans la moelle osseuse en deux lignées qui vont engendrer, étape par étape, des cellules de plus en plus spécialisées ; un phénomène appelé « hématopoïèse ». Ainsi, la lignée lymphoïde donne naissance à certains globules blancs, les lymphocytes, tandis que la lignée myéloïde est à l'origine d'autres leucocytes dont les polynucléaires, mais aussi des mégacaryocytes précurseurs des plaquettes, et des érythroblastes précurseurs des globules rouges. Chacun possédant des fonctions différentes. Les plaquettes sont impliquées dans la coagulation. Les globules blancs sont des cellules du système immunitaire. Ils assurent la défense de l'organisme contre les agents pathogènes : virus, bactéries... Enfin, les globules rouges transportent l'oxygène des poumons vers les tissus grâce à une protéine, l'hémoglobine. En résumé donc, à chaque cellule son rôle, ou plutôt son rôle « principal » car la réalité n'est pas aussi simple, notamment pour les plaquettes et les globules rouges dont la polyva-

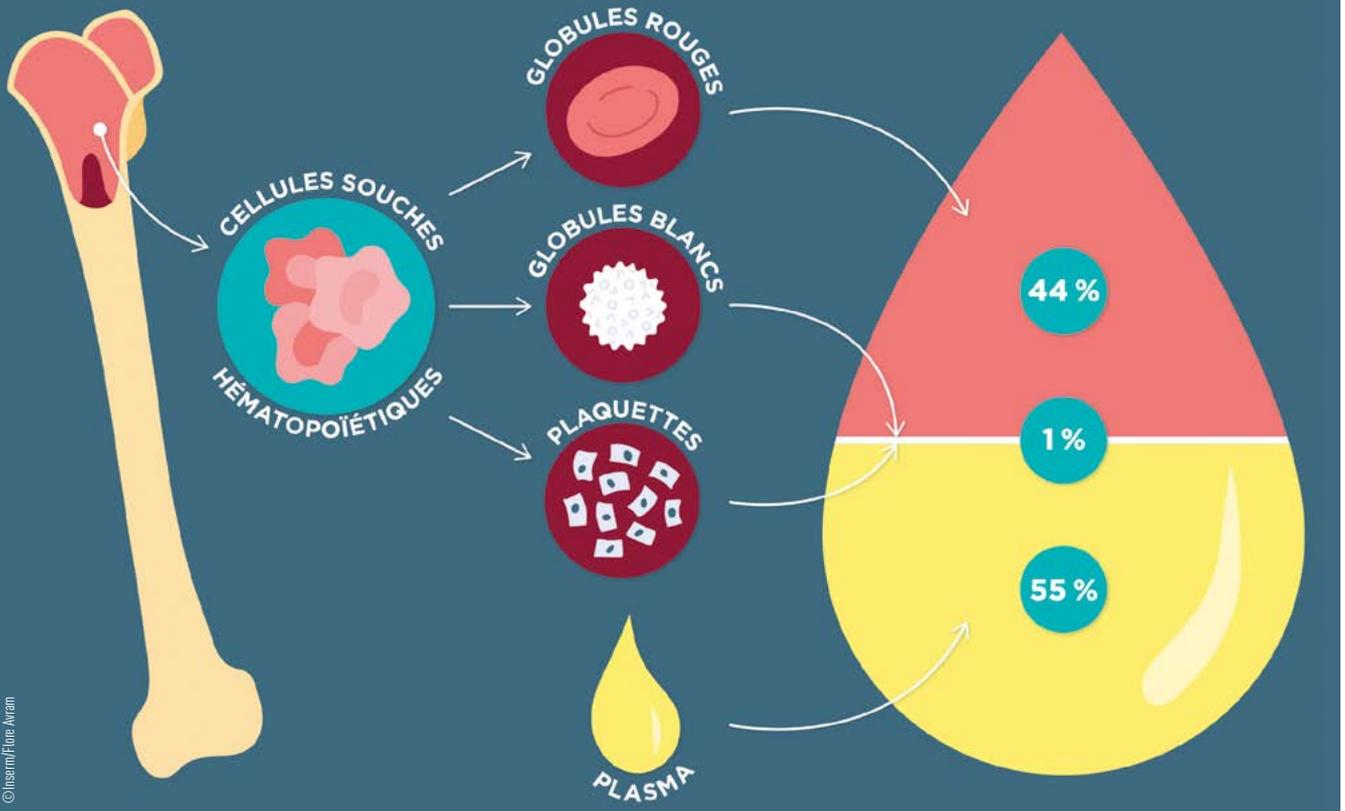


© Adina Stock

⬆ Le don de sang permet de recueillir globules rouges, plasma (ici) et plaquettes, mais il est aussi possible de donner ces deux derniers uniquement. Ces dons ont des usages différents, mais tout aussi importants.

lence a été longtemps sous-estimée. Une des raisons ? Leur nature singulière. En effet, les plaquettes sont des cellules sans noyau tout comme les globules rouges qui, eux, n'ont

Les différents acteurs du sang



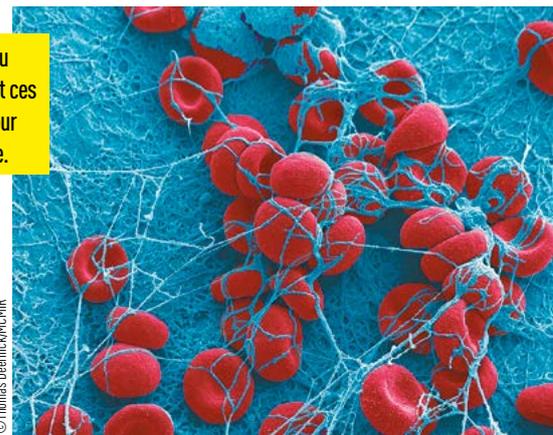
aucun organite, c'est-à-dire pas d'organe cellulaire ! « *Les deux ont donc longtemps été méprisés*, explique **Olivier Hermine**, directeur de recherche Inserm à l'institut Imagine à Paris, cofondateur et coordinateur du laboratoire d'excellence du globule rouge (labex GR-Ex). *Mais aujourd'hui, on les redécouvre.* »

Plaquettes et globules rouges, des cellules multitâches

« *Les plaquettes naissent des mégacaryocytes, les plus grandes cellules de la moelle osseuse, capables de libérer 2 000 à 3 000 plaquettes chacune* », explique **Catherine Strassel**, chercheuse de l'EFS à Strasbourg. Sans noyau, les plaquettes contiennent de nombreuses protéines qui leur permettent d'assurer leur rôle principal : l'arrêt des saignements. « *Cependant, on leur connaît aujourd'hui d'autres fonctions. Ce sont des médiateurs de l'inflammation, de l'immunité, et elles sont impliquées dans la dissémination des cancers et le développement embryonnaire* », précise la chercheuse. Les plaquettes tiennent ainsi plus de Dr Jekyll et Mr Hyde que du « simple » agent de coagulation... Les globules rouges « *sans lesquels il n'y a pas de vie* », souligne Olivier Hermine, proviennent quant à eux de la différenciation des érythroblastes, qui repose sur deux piliers.

➔ **Globules rouges dans un caillot sanguin du tissu pulmonaire. Le pigment que contiennent ces globules, l'hémoglobine, se lie à l'oxygène pour l'apporter à toutes les cellules de l'organisme.**

D'une part, les érythroblastes synthétisent l'hémoglobine, qui est composée de l'hème – une molécule qui renferme un atome de fer, sorte d'aimant à oxygène – piégé dans quatre globines, qui sont des protéines. D'autre part, pour devenir des globules rouges à part entière, ils se vident de leurs organites : les noyaux renfermant l'ADN, les mitochondries, centrales énergétiques des cellules, les ribosomes, qui servent à traduire les gènes en protéines... « *Ils lancent un programme de mort cellulaire sans mourir, du moins pas avant 120 jours* [durée de vie des globules rouges, ndlr.] », complète Olivier Hermine. Or, cette métamorphose singulière doit être finement orchestrée et régulée. « *Deux millions de globules rouges sont produits par seconde et autant sont détruits car le taux d'hémoglobine dans le sang doit rester constant. De plus, au-delà de l'oxygénation des tissus, les globules rouges et les érythroblastes ont d'autres interactions avec leur environnement – détoxification de l'organisme, interaction avec les macrophages – qui commencent à faire l'objet de recherches.*

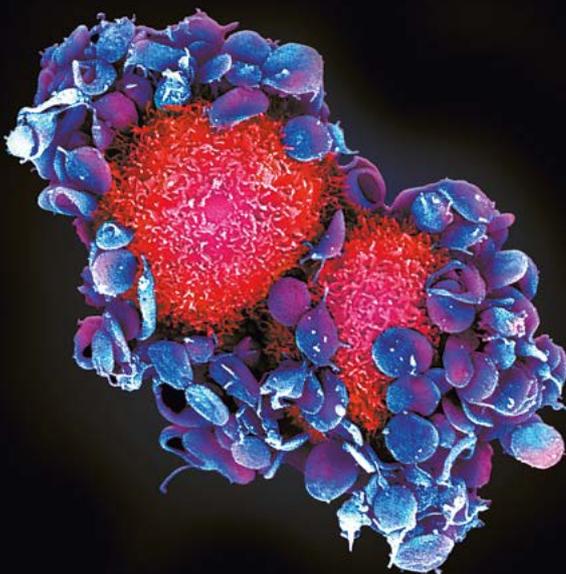


© Thomas Diermick/MCMR

Enfin, leur étude montre que ce sont des modèles, voire des biomarqueurs pour certaines maladies », résume l'hématologue. La dernière particularité des globules rouges réside dans les groupes sanguins présents sur leur membrane, qui forment en quelque sorte leur « carte d'identité ».

La membrane des globules rouges renferme en effet pléthore de molécules parmi lesquelles certaines appelées « antigènes » car elles peuvent déclencher la production d'anticorps qui provoquent l'agglutination des globules rouges, voire leur hémolyse, c'est-à-dire leur destruction. Chaque groupe sanguin se définit par un ou plusieurs antigènes. Les groupes A, B, AB ou O et le Rhésus positif ou négatif sont les plus connus. Mais « *à ce jour, on a identifié 385 antigènes répartis dans 44 groupes sanguins. Et la liste ne cesse de s'allonger...* Ainsi, notre équipe a repéré 8 des 13 derniers groupes sanguins découverts », précise **Thierry Peyrard** de l'unité Biologie intégrée du globule rouge à Paris dirigée par **Caroline Le Van Kim** et directeur du département national de référence en immuno-hématologie et sang rare à l'ESF Île-de-France. Or, le système

⬇ **Plaquettes attachées à des cellules tumorales**



© Maria Jesus Garcia Leon/Inserm

⚡ **Macrophage.** Globule blanc capable de détruire des cellules ou des molécules

⚡ **Biomarqueur.** Paramètre physiologique ou biologique mesurable qui permet de suivre l'évolution *in vivo* d'une maladie ou d'un processus

Olivier Hermine : unité 1163 Inserm/Université Paris-Cité

Catherine Strassel : unité 1255 Inserm/Université de Strasbourg/EFS, Biologie et pharmacologie des plaquettes sanguines : hémostasie, thrombose, transfusion

Thierry Peyrard, Caroline Le Van Kim : unité 1134 Inserm/Université Paris-Cité/Université des Antilles

Les principaux groupes sanguins : « l'identité » complexe du globule rouge

ABO

Toute transfusion nécessite que le donneur et le receveur soient compatibles au niveau de ce groupe sanguin.

H

Cet antigène est très rarement absent. Si c'est le cas, on parle du sang rare Bombay.

GLOBULE ROUGE

KELL

Seulement 2/1000 Français sont négatifs pour l'antigène k. Trouver un donneur de sang compatible est complexe.

RHESUS

L'antigène D donne le rhésus positif, ou négatif (s'il est absent).

Les antigènes C, c, E, e sont codés par un autre gène.

Une quarantaine de personnes dans le monde n'ont aucun antigène Rhésus (Rh null).



MNS

L'absence de l'antigène U est exceptionnelle en France alors qu'elle touche 10 à 30 % des personnes d'origine afro-caribéenne.

DUFFY

L'absence des antigènes Fy^a et Fy^b est rarissime chez les Européens, alors qu'elle concerne 70 à 95 % des personnes d'origine afro-caribéenne.

KIDD

Les anticorps dirigés contre les antigènes Jk^a et Jk^b sont très toxiques pour les globules rouges.

CARTE DE GROUPE SANGUIN

ÉMILIE

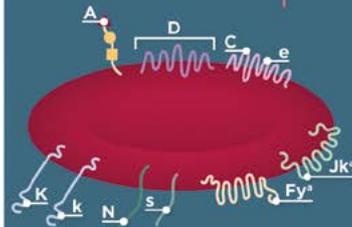
Date : 20.06.23

ABO RHD

A +

D	C	E	c	e	K	k	
+	+	-	-	+	+	+	
M	N	S	s	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b
-	+	-	+	+	-	+	-

ÉMILIE



GLOBULES ROUGES D'ÉMILIE

© Inserm/Flore Avram

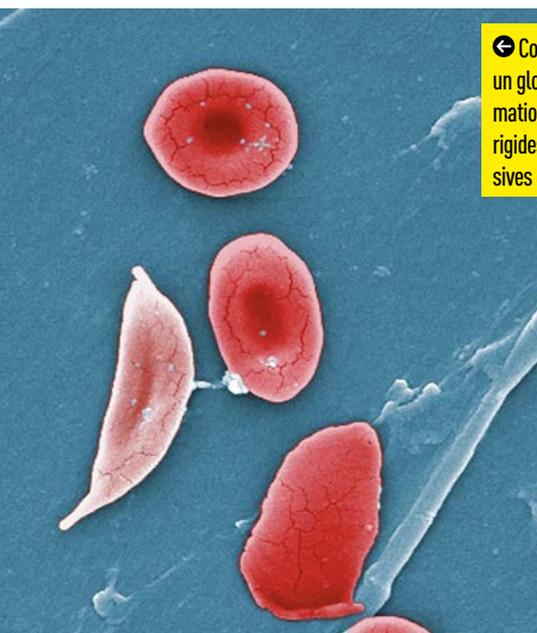
immunitaire d'une personne ne connaissant que les antigènes présents sur ses globules rouges, s'il est confronté à des antigènes différents, il développe des anticorps dirigés contre ceux-ci et détruit les globules rouges qui les portent. Lors d'une transfusion, tout un chacun ne peut donc recevoir que des globules rouges qui ont la même identité que les siens... ou presque. « En effet, seuls certains antigènes sont très immunogènes, c'est-à-dire que, même à faible dose, ils peuvent déclencher une hémolyse potentiellement massive, explique Thierry Peyrard. C'est pourquoi, avant toute transfusion ou lors d'une grossesse – car la mère et le fœtus n'ont pas forcément les mêmes groupes sanguins –, on concentre les recherches, dans



⬇ Les échantillons de sang total doivent être maintenus à une température comprise entre 18 et 24 °C.

© Antonio Tuzzi/Alamy Stock

le sang du receveur ou de la future mère, uniquement sur certains anticorps : les anti-A et B, qui sont présents dès la naissance, sauf chez les personnes AB, et ceux dirigés contre une quinzaine d'antigènes majeurs des groupes Rhésus, Kell, Duffy, Kidd et MNS, qui sont les plus immunogènes. » La compatibilité sanguine ne nécessite donc pas que les 385 antigènes des groupes sanguins soient les mêmes, mais trouver le bon sang pour une transfusion n'est pas aisé. « Certains groupes dépendent de l'origine ethnique. Par exemple, quasi 100 % des Européens sont "Duffy positifs", mais les Afro-Caraïbéens sont majoritairement "Duffy négatifs", et en Afrique sub-saharienne, plus on se rapproche de l'équateur, plus ce pourcentage augmente,



← Comparaison entre des globules rouges normaux et un globule rouge drépanocytaire (à gauche). La déformation des globules rouges malades les rend fragiles et rigides, ce qui favorise l'anémie, des crises vaso-occlusives douloureuses et un risque accru d'infections.

© Jackie George/Sickle Cell Foundation of Georgia/CDC

complète le biologiste. Par conséquent, en France, les donneurs de sang étant à majorité d'origine européenne, certains groupes sont rares, et même très rares, ce qui pose problème pour les malades régulièrement transfusés qui ne sont pas de même origine. »

Quand l'hémoglobine normale manque à l'appel

En matière d'incompatibilité sanguine, de globules rouges défectueux et d'inflammation, la drépanocytose et la bêta-thalassémie, des maladies génétiques de l'hémoglobine, cochent toutes les cases. Elles sont dues à des mutations du gène qui code pour une des quatre protéines de l'hémoglobine : la

globine bêta. Dans la drépanocytose, l'hémoglobine est mal formée. On l'appelle alors l'hémoglobine S (HbS), un nom hérité de l'anglais car elle déforme les globules rouges, qui prennent l'aspect d'une faucille (*sickle*), se rigidifient et sont fragilisés. Il y a donc moins d'hémoglobine normale dans le sang (anémie) et les globules rouges falciformes obstruent les vaisseaux sanguins. Cela provoque des crises vaso-occlusives très douloureuses et une atteinte progressive du cœur, du cerveau, des reins et des poumons, qui sont moins bien oxygénés. Dans la bêta-thalassémie, la synthèse de la globine bêta est réduite, donc l'hémoglobine manque et de facto l'oxygène.

Ces deux maladies sont dites « rares ». Mais, si c'est vrai pour « les formes sévères de la bêta-thalassémie, qui touchent moins de 1 000 personnes en France », indique **Isabelle Thuret**, coordinatrice du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs et thalassémiques à Marseille, « la drépanocytose est la maladie génétique rare la plus fréquente dans le pays avec 30 000 malades », sou-

« La drépanocytose est la maladie génétique rare la plus fréquente en France avec 30 000 malades »

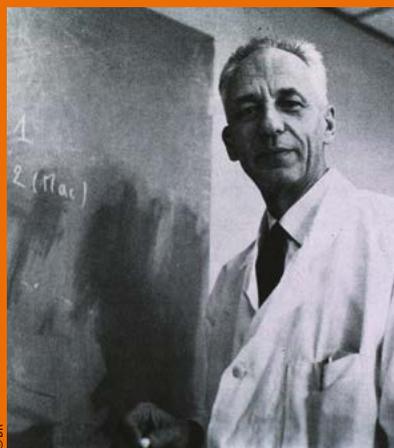
ligne **France Pirenne**, directrice de l'équipe Transfusion et maladies du globule rouge à l'institut Mondor de recherche biomédicale (IMRB) à Créteil et directrice médicale de l'EFS Île-de-France. En outre, malgré une prise en charge qui s'améliore, elles restent complexes à traiter et « l'espérance de vie des malades est réduite de 30 ans par rapport à la population générale, complète **Pablo Bartolucci**, son collègue à l'IMRB et coordinateur du centre de référence des syndromes drépanocytaires à l'hôpital Henri-Mondor à Créteil.

Pour les malades les plus sévèrement atteints – ceux qui ont le moins d'hémoglobine normale –, le traitement repose sur des transfusions qui leur apportent des globules rouges sains. « Il s'avère qu'en France, la majorité des patients est d'origine afro-caribéenne, leurs groupes sanguins sont donc souvent rares. De plus, la drépanocytose, très inflammatoire, favorise la production d'anticorps. Les patients tendent donc à s'immuniser, indique France Pirenne. Or, ces anticorps peuvent provoquer une hémolyse des globules

Isabelle Thuret : service d'hématologie, hôpital La Timone Enfant (AP-HM)

France Pirenne, Pablo Bartolucci : unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil

↳ S. L. Thein et al. *Haematologica*, mars 2020 ; doi : 10.3324/haematol.2019.224709



© DR

Jean Dausset et le système HLA : un visionnaire nobélisé

Dès la fin des années 1940, la baisse des globules blancs ou leucocytes chez certains malades intrigue Jean Dausset. Son hypothèse : des anticorps s'attaquent à leurs globules blancs. L'étude de ce phénomène l'amènera à démontrer, dès 1958, « qu'il existe entre les leucocytes humains des différences antigéniques importantes, donc des groupes leucocytaires, différents des groupes sanguins », et à identifier la première famille d'antigènes, appelée MAC, du

système HLA (pour *Human Leukocyte Antigen*). Dans cette même publication, il en déduit qu'au-delà du risque de choc transfusionnel, l'étude de ces antigènes « pourrait avoir une grande importance pour les greffes tissulaires ». Dès lors, le système HLA sera au cœur de ses recherches, menées notamment dans l'unité Inserm Immunogénétique de la transplantation humaine au sein de l'hôpital Saint-Louis à Paris, qu'il a dirigée de 1968 à 1984, et saluées par le prix Nobel de médecine en 1980.

↳ J. Dausset. *Acta Haematol.*, octobre-juillet 1958 ; doi : 10.1159/000205478

rouges du donneur à laquelle s'ajoute celle de ceux fragiles du malade. Cette hémolyse intervient via le complément, un ensemble d'enzymes du système immunitaire, qui de plus lèse le système vasculaire des organes, ce qui peut conduire au décès du patient. » Néanmoins, si cette hémolyse massive est diagnostiquée à temps, l'équipe a démontré que l'éculizumab, un traitement qui inhibe l'activation du complément, est bénéfique. Autre problème soulevé par les transfusions : en apportant des globules rouges, on apporte aussi le fer qu'ils renferment et qui s'accumule dans les organes. Pour éviter cette surcharge en fer, « principale complication de la bêta-thalassémie », précise Isabelle Thuret, et potentiellement fatale à terme, les malades sont traités avec des chélateurs qui captent le fer et permettent son élimination par les urines et les selles.

La deuxième option thérapeutique repose sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), le plus souvent à partir d'un frère ou d'une sœur dont les CSH ont les mêmes antigènes du système HLA (pour *Human Leucocyte Antigen*). Ces protéines situées à la surface des cellules permettent au système immunitaire de distinguer les cellules du soi des cellules étrangères. « En France, 30 % des enfants atteints de thalassémie majeure sont traités ainsi et le taux de succès est de 90 %, souligne Isabelle Thuret. C'est donc une modalité importante de traitement et la seule thérapie curative en pratique courante. » Un autre traitement repose sur la synthèse de l'hémoglobine fœtale (HbF), qui transporte l'oxygène comme son homologue adulte l'hémoglobine A (HbA), mais qui

contrairement à cette dernière est composée de globine gamma et non bêta. Chez les malades drépanocytaires et bêta-thalassémiques, elle est donc normale. De fait, durant les six premiers mois après la naissance, les malades n'ont pas de symptômes car HbF est majoritaire et HbA minoritaire, mais ensuite le rapport s'inverse et les atteintes s'enchaînent. Depuis 1995, l'hydroxyurée, un médicament qui augmente la synthèse de HbF, a considérablement amélioré le quotidien et le pronostic vital des malades, « mais un certain nombre y répondent insuffisamment et d'autres ne souhaitent pas le prendre, notamment à cause de son effet négatif sur la fertilité masculine », précise Pablo Bartolucci. D'où la nécessité de traitements alternatifs.

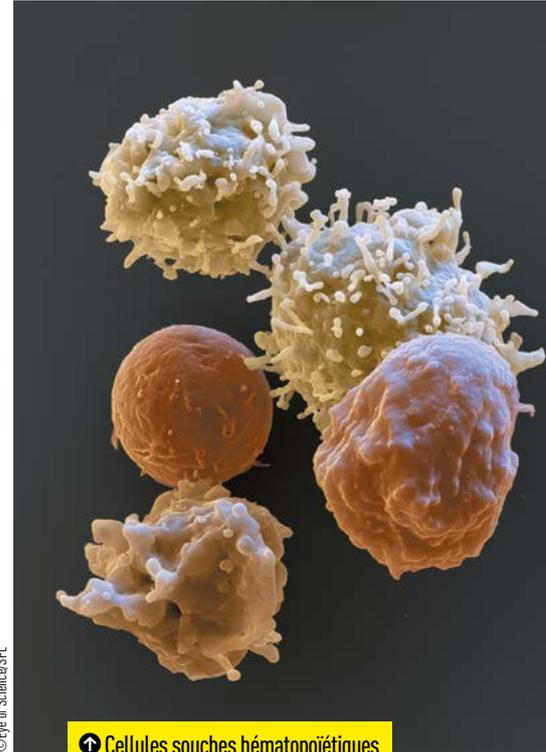
« En France, 30 % des enfants atteints de thalassémie majeure sont traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques et le taux de succès est de 90 % »

Des thérapies géniques prometteuses

Depuis les années 2010, des thérapies géniques sont développées. Des CSH sont prélevées au malade puis génétiquement corrigées en laboratoire à l'aide d'un virus rendu inoffensif, appelé « vecteur viral », qui ren-

ferme le gène thérapeutique. En parallèle, le patient est « conditionné », c'est-à-dire que ses CSH anormales sont éliminées pour faire de la place à celles corrigées qui lui sont réinjectées.

« Deux grands types d'approches sont évaluées chez les malades, explique Marina Cavazzana de l'institut Imagine. L'une apporte un gène, la seconde corrige un gène grâce à CRISPR-Cas9, des "ciseaux" qui permettent de corriger l'ADN. » En l'occurrence, le Zynteglo®, un médicament développé par la société de biotechnologie spécialisée dans la thérapie génique Bluebird Bio, apporte le gène d'une globine bêta saine. Sept ans après avoir reçu ce traitement à l'hôpital Necker, deux des trois jeunes drépanocytaires et les quatre bêta-thalassémiques sont soignés, toujours libérés des transfusions et des médicaments anti-douleur. Et en 2021, une autorisation de mise sur le marché lui a été délivrée en Europe. Mais les États ayant refusé de payer les 1,5 million d'euros par injection demandés par



© Eye of Science/SPL

Cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse à différents stades de maturité

Bluebird Bio, le laboratoire a renoncé au marché européen... Suite à ce coup d'arrêt, Marina Cavazzana, en collaboration avec sa collègue Annarita Miccio, chercheuse Inserm, a développé un traitement qui a un double effet. Il apporte un gène qui code une globine bêta saine et un micro-ARN, une petite molécule d'ARN, qui diminue l'expression de la globine bêta mutée et limite donc la synthèse de l'hémoglobine S (HbS). Les chercheuses espèrent débiter un essai clinique chez les malades fin 2024. « L'approche avec CRISPR-Cas9 donne aussi des résultats encourageants, mais le risque d'une coupure dans un mauvais endroit de l'ADN existe, ce qui pourrait engendrer des effets secondaires », précise Marina Cavazzana. C'est pourquoi Annarita Miccio étudie une autre stratégie, l'édition de base, qui corrige l'ADN sans le couper. Schématiquement, une base de l'ADN est remplacée par une autre. Elle a ainsi corrigé une des mutations les plus fréquentes de la bêta-thalassémie dans des CSH de malades. « L'autre avantage est qu'on peut faire entrer cet outil moléculaire dans les cellules sans l'aide d'un virus. Mais il va être difficile de corriger

Marina Cavazzana, Annarita Miccio : unité 1163 Inserm/Université Paris-Cité

A. Floch et al. *Haematologica*, 1^{er} novembre 2020 ; doi : 10.3324/haematol.2020.253856

E. Magrin et al. *Nat Med.*, janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41591-021-01650-w

M. Brusson et al. *Mol Ther Nucleic Acid.*, 22 mars 2023 ; doi : 10.1016/j.omtn.2023.03.012

G. Hardouin et al. *Blood*, 9 mars 2023 ; doi : 10.1182/blood.2022016629

les 400 mutations à l'origine de cette maladie. Nous nous orientons donc vers une réactivation de l'hémoglobine fœtale en ciblant le promoteur, une sorte d'interrupteur du gène de la globine gamma, ce qui permettrait de traiter aussi la drépanocytose, indique la chercheuse. Enfin, l'idéal serait d'injecter ces traitements directement dans l'organisme. Cela éviterait aux malades la phase de conditionnement très lourde. Cela permettrait aussi de ne pas manipuler en laboratoire les CSH, très fragiles car inflammatoires, notamment dans la drépanocytose. »

Plus largement, **Béregère Koehl**, pédiatre à l'hôpital Robert-Debré à Paris et membre de l'unité Biologie intégrée du globule rouge, est convaincue que « la drépanocytose est certes une maladie du globule rouge, mais également une maladie inflammatoire chronique ». Et les preuves en la matière s'accumulent. **Thiago Trovati-Maciel** et **Slimane Allali** dans le laboratoire d'Olivier Hermine à l'institut Imagine ont démontré que l'HbS libérée lors de l'hémolyse se fixe aux globules blancs, qui libèrent des cytokines[❖] pro-inflammatoires. De même, « certains malades ont à tort des mitochondries, ou des bouts de mitochondries, dans leurs globules rouges », indique **Mariano Ostuni**, également à l'unité Biologie intégrée du globule rouge, qui étudie justement comment ces organites sont éliminés de l'érythroblaste. Or, l'ADN mitochondrial contribue à l'inflammation ». Béregère Koehl a, quant à elle, montré que chez les

❖ **Cytokine.** Molécule de médiation cellulaire synthétisée par les cellules du système immunitaire

❖ **Immoglobulines de type G (IgG).** Classe d'anticorps détectant et neutralisant les agents pathogènes, présents en abondance dans le sang

Béregère Koehl, Mariano Ostuni : unité 1134 Inserm/Université Paris-Cité/Université des Antilles

Thiago Trovati-Maciel, Slimane Allali : unité 1163 Inserm/Université Paris-Cité

Sébastien Lacroix-Desmazes : unité 1138 Inserm/Université Paris-Cité/Sorbonne Université

Cécile Denis : unité 1176 Inserm/Université Paris-Saclay

📄 P. Antoniou *et al. Nat Commun.*, 4 novembre 2022 ; doi : 10.1038/s41467-022-34493-1

📄 S. Allali *et al. Blood*, 3 novembre 2022 ; doi : 10.1182/blood.2021014894

📄 P. Hermand *et al. Haematologica*, 1^{er} décembre 2020 ; doi : 10.3324/haematol.2019.238295

📄 A. K. Dembélé *et al., Blood Adv.*, 14 février 2023, doi : 10.1182/bloodadvances.2022007464

jeunes malades, des globules blancs habituellement dirigés contre les bactéries sont anormalement activés et que l'inflammation chronique persiste malgré des transfusions régulières. Or, lorsque les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont dans un environnement inflammatoire, elles « croient » qu'il y a une infection. Elles produisent alors plus de globules blancs au détriment des autres cellules sanguines, donc le système s'auto-alimente. Et au niveau des vaisseaux sanguins, c'est un peu comme s'il y avait une lésion qui cicatrissait en permanence, ce qui finit par le détruire. « Traiter les globules rouges ne suffit probablement pas. L'enjeu est de trouver des moyens pour museler l'inflammation avant que les dégâts sur les tissus et les vaisseaux soient trop importants », assure la pédiatre chercheuse.

Lorsque la coagulation est mise à mal

D'autres maladies génétiques rares du sang affectent quant à elles la coagulation. C'est le cas des hémophilies et de la maladie de Willebrand. « Schématiquement, la coagulation est une cascade de dominos qui permet aux plaquettes de se coller entre elles, explique **Sébastien Lacroix-Desmazes**, directeur de l'équipe Immunopathologie et immuno-intervention thérapeutique au centre de recherche des Cordeliers à Paris. *Donc quand un domino manque, la coagulation n'a pas lieu.* » Dans les hémophilies A et B, il manque respectivement les facteurs VIII et IX, dans la maladie de Willebrand, c'est le facteur du même nom qui fait défaut. On pourrait donc croire que ces trois pathologies rares

ont les mêmes symptômes, mais il n'en est rien. « Dans les hémophilies, le sang ne se voit pas. Les saignements touchent les articulations, les muscles, le cerveau... Dans la maladie de Willebrand, le sang est visible : par exemple, les femmes ont des règles très abondantes, longues et douloureuses ou les malades saignent du nez spontanément, indique **Cécile Denis**, directrice de recherche Inserm et responsable de l'équipe Hémostase, inflammation, thrombose à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre. *Mais la différence majeure réside dans le fait que depuis dix ans, les hémophilies connaissent une véritable révolution thérapeutique alors que c'est encore le marasme pour la maladie de Willebrand.* »

Ainsi, depuis 2019, le traitement de l'hémophilie A repose en première intention sur l'emicizumab, un anticorps qui mime l'action du facteur VIII. « C'est la star des traitements », assure Sébastien Lacroix-Desmazes. Et pour cause. Le facteur VIII recombinant, c'est-à-dire produit en laboratoire, utilisé jusque-là doit être injecté par voie intraveineuse, plusieurs fois par semaine, et déclenche des réactions immunitaires. L'emicizumab est quant à lui injecté en sous-cutané par le malade lui-même, environ tous les quinze jours, et il est mieux toléré.

Pour l'hémophilie B, l'avancée est venue du facteur IX recombinant associé à un fragment Fc d'immunoglobuline de type G[❖]. Cet anticorps présente la particularité d'être naturellement protégé de la dégradation grâce au Fc. En dotant le facteur IX de ce même fragment, son élimination est retardée et les injections peuvent être espacées d'une semaine environ.

➔ L'hémophilie entraîne des saignements importants, spontanés ou dus à un choc ou à une blessure. Cela se manifeste notamment par l'apparition d'hémarthroses (ici, du genou). Cette affection est douloureuse et l'accumulation de sang entraîne une raideur et une restriction des mouvements de l'articulation.



Enfin, en août 2022 et en février 2023, l'Agence européenne des médicaments a délivré une autorisation de mise sur le marché conditionnelle à deux thérapies géniques, le Roctavian® développé par BioMarin Pharmaceutical pour l'hémophilie A et l'Hemgenix® de CSL Behring pour la B. Dans les deux cas, le gène normal du facteur qui fait défaut chez les malades est placé dans un vecteur, c'est-à-dire un virus rendu inoffensif, en l'occurrence un AAV5 (pour virus adéno-associé 5), qui lui sert de « véhicule ». Injecté au malade, le vecteur délivre le gène dans les cellules du foie, qui synthétisent alors le facteur normal. Une stratégie qui semble payante au vue des premiers résultats des essais cliniques. Dix-huit mois après avoir reçu l'Hemgenix®, 53 des 54 hémophiles B traités n'avaient plus besoin d'injections de facteur IX au long cours. Avec le Roctavian®, 36 mois après le traitement, 92 % des 134 hémophiles A étaient aussi libérés de cette contrainte.

« Cet arsenal thérapeutique change le quotidien des malades, mais il reste des défis à relever, notamment pour obtenir un taux de protection suffisant et éviter les micro-saignements, qui détruisent peu à peu les articulations et sont à l'origine de douleurs intenses », tempore Cécile Denis. « À cela s'ajoute la question de la réponse immunitaire car certains malades sont immunisés contre les facteurs recombinants et en impasse thérapeutique », complète Sébastien Lacroix-Desmazes dont l'équipe tente d'éliminer cet écueil. Une de ses approches est l'éducation du système immunitaire au plus tôt, dès la vie fœtale. L'équipe a injecté du facteur VIII recombinant associé au fragment Fc à des souris hémophiles gestantes, puis du facteur VIII à leurs souriceaux sept semaines après la naissance. Bilan : la réponse immunitaire des petits a diminué de 80 %. Dans la même veine, l'équipe a mis au point des anticorps qui captent le facteur VIII chez la femelle gestante et le font passer aux fœtus. La deuxième approche de l'équipe consiste à museler temporairement le

système immunitaire grâce à l'imlifidase. Cette enzyme neutralise spécifiquement les immunoglobulines G en cause dans la réaction immunitaire. « Nous venons de démontrer qu'en traitant avec l'imlifidase des souris hémophiles immunisées au facteur VIII, on peut leur injecter ce dernier, explique Sébastien Lacroix-Desmazes. L'imlifidase permettrait donc d'ouvrir une fenêtre thérapeutique durant laquelle les malades immunisés pourraient recevoir à nouveau le facteur manquant, en vue par exemple d'une opération chirurgicale. » Une fenêtre thérapeutique qui intéresse aussi la thérapie génique. « Pour l'instant, les hémophiles A qui ont des anticorps anti-AAV5, le "véhicule" du gène thérapeutique, ce qui est très fréquent, en sont exclus. De plus, le gène thérapeutique semble perdre de son efficacité au fil du temps. Il faudrait donc pouvoir le réinjecter aux malades, ce qui est impossible puisque le premier traitement les a immunisés contre l'AAV5... » complète-t-il. Or, l'immunologiste et Federico Mingozzi, directeur de recherche Inserm de Généthon à Évry, ont démontré qu'en traitant avec

l'imlifidase des souris immunisées contre ce même type de virus, il est possible de les leur injecter sans déclencher de réponse immunitaire.

« Pour la maladie de Willebrand, les innovations tardent car le facteur manquant est beaucoup plus complexe, indique Cécile Denis. En outre, la forme sévère ne touche qu'une personne sur un million [au regard des 9,5/100 000 pour l'hémophilie A et 1,5/100 000 pour l'hémophilie B selon le rapport 2021 de la Fédération mondiale de

Federico Mingozzi : unité 951 Inserm/Université d'Évry, Approches génétiques intégrées de découvertes thérapeutiques pour les maladies rares

↳ S. W. Pipe et al. *N Engl J Med.*, 23 février 2023 ; doi : 10.1056/NEJMoa2211644

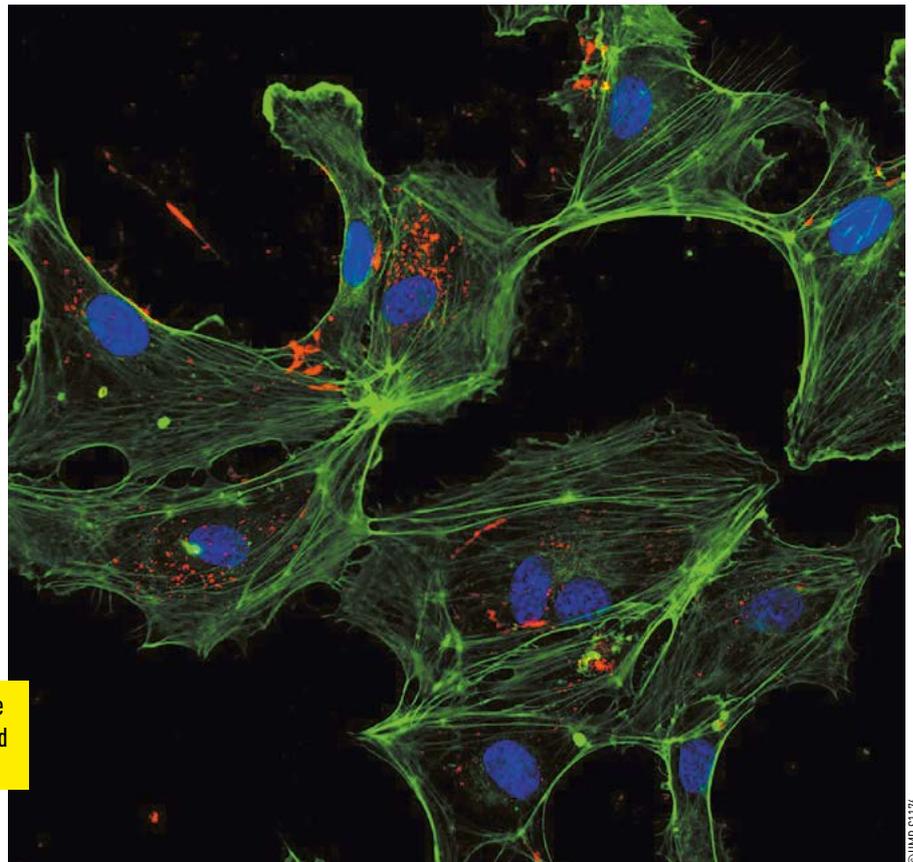
↳ J. Mahlangu et al. *N Engl J Med.*, 23 février 2023 ; doi : 10.1056/NEJMoa2211075

↳ N. Gupta et al. *Sci Transl Med.*, 18 février 2015 ; doi : 10.1126/scitranslmed.aaa1957

↳ M. Bou-Jaoudeh et al. *Haematologica*, 1^{er} mai 2023 ; doi : 10.3324/haematol.2022.281895

↳ C. Leborgne et al. *Nat Med.*, juillet 2020 ; doi : 10.1038/s41591-020-0911-7

↳ Fédération mondiale de l'hémophilie, *Sondage annuel mondial 2021*, octobre 2022



➔ Cellules endothéliales humaines de cordon ombilical. Le facteur Willebrand apparaît en rouge, les noyaux, en bleu.

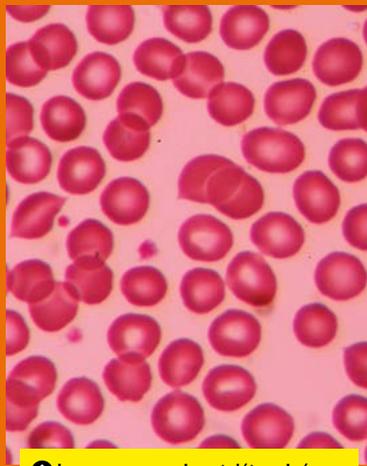
Le sang rare, source de diagnostics et de soins

« Dès la découverte d'un groupe sanguin rare, nous recherchons si l'absence de l'antigène correspondant est corrélée à une maladie », explique **Slim Azouzi** de l'unité Biologie intégrée du globule rouge à Paris. Une quête qui aboutit parfois à des découvertes thérapeutiques. Après avoir identifié un nouvel antigène, ENT1, impliqué dans la production des globules rouges, l'équipe a trouvé par quelle voie les personnes qui ne l'ont pas en produisent tout de même. Elle a ensuite testé avec succès une molécule qui reproduit ce phénomène dans des souris anémiques. Autre exemple, l'identification puis l'étude d'un nouveau groupe sanguin, EMM, a montré que l'absence de la molécule à laquelle il est fixé sur les globules rouges est associée à des pathologies neurologiques sévères. Identifier les groupes sanguins n'est donc pas qu'une question de transfusion, c'est aussi un puissant marqueur de maladies.

Slim Azouzi : unité 1134 Inserm/Université Paris-Cité/Université des Antilles

M. Mikdar et al. *Blood*, 24 juin 2021 ; doi : 10.1182/blood.202007281

S. Azouzi et al. *Blood*, 6 février 2020 ; doi : 10.1182/blood.2019002320



Le groupe sanguin est déterminé par les antigènes présents à la surface des globules rouges.



Peu invasive et onéreuse, la recherche de biomarqueurs sanguins pourrait permettre d'établir de nombreux diagnostics à partir d'une simple prise de sang.

l'hémophilie, ndlr.]. Elle intéresse donc peu les industriels. Enfin, la séquence génétique du facteur Willebrand est trop grande pour entrer dans un virus de type AAV utilisé pour l'hémophilie. » Aujourd'hui, les malades reçoivent donc en prévention 3 à 4 injections en intraveineuse de facteur de Willebrand par semaine, et « leur qualité de vie est dégradée », souligne la chercheuse. Mais des alternatives thérapeutiques se dessinent, comme l'attestent les travaux de son équipe. Elle vient en effet de démontrer que les nanoparticules SynthoPlate®, développées par Haima Therapeutics, ont réduit les saignements chez deux modèles murins de la maladie de Willebrand, dont un qui présente la forme la plus sévère. Ces nanoparticules sont décorées de peptides qui permettent la liaison du facteur de Willebrand, du collagène et des plaquettes, favorisant ainsi la formation du caillot sanguin. Par ailleurs, « nous venons de déposer un brevet sur une approche qui augmente la demi-vie du facteur de Willebrand produit naturellement par l'organisme et qui s'adresserait donc aux malades qui en ont un peu mais à un taux trop faible », indique la chercheuse. Pour ceux qui n'en n'ont pas du tout, nous développons des anticorps qui miment une des fonctions du facteur : l'interaction avec les plaquettes. C'est en effet la première étape indispensable de la coagulation, mais elle ne doit intervenir que lorsqu'il y a une brèche dans un vaisseau. Et c'est

bien là la difficulté : tout est une question d'équilibre entre trop de coagulation et pas assez. » Le moindre déficit de l'un des composants du sang peut donc entraîner de graves maladies, en témoignent ces quelques exemples.

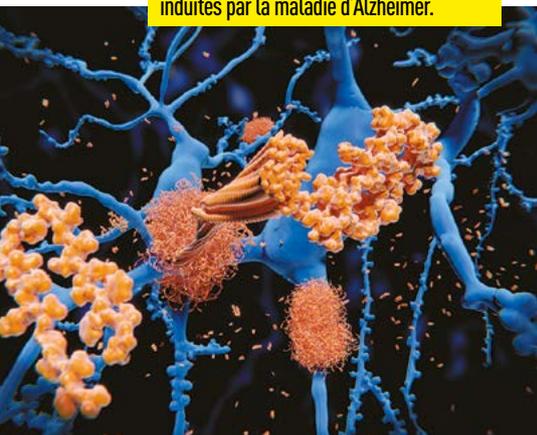
Le sang, bon indic de notre santé

Mais le sang est aussi source de précieuses informations sur l'ensemble du métabolisme de l'organisme, et il est facile d'accès. C'est pourquoi on fait de fréquentes analyses de sang, dès la naissance avec le dépistage néonatal, qui vient d'être étendu à tous les nouveau-nés pour la drépanocytose, puis tout au long de la vie, pour diagnostiquer des maladies, suivre leur évolution avec ou sans traitement, voire les anticiper. Mais si certaines maladies – diabète, hypercholestérolémie, certains cancers... – sont bien caractérisées au niveau sanguin, d'autres peinent à l'être. C'est le cas des pathologies du cerveau, un organe difficile d'accès et dont les atteintes sont souvent progressives, pour lesquelles disposer d'analyses sanguines utilisables en routine serait une réelle avancée. Concernant le diagnostic des maladies neurodégénératives comme Alzheimer et Parkinson, de nombreuses études ont identifié pléthores de molécules dont les taux varient dans le sang des malades, or aucune n'a encore décroché le « label » biomarqueur. « Le problème est qu'une même molécule peut refléter plusieurs maladies,

S. Rouillet et al. *Blood*, 17 mars 2023 ; doi : 10.1182/blood.2022018956

neurologiques ou non, ce qui complique l'interprétation des résultats », explique **Susanna Schraen** du centre de recherche Lille neurosciences & cognition. « Mais la situation évolue comme en témoigne l'intérêt pour ces dosages de la part de grands industriels du diagnostic, depuis un an environ », relate **Sylvain Lehmann**, directeur de l'Institut des neurosciences de Montpellier. Pour Alzheimer, qui fait la course en tête, « on commence à doser dans le sang des marqueurs de la maladie similaires à ceux que nous analysons en routine dans le liquide céphalorachidien[❧] prélevé par ponction lombaire », indique le biologiste. Il s'agit des peptides bêta-amyloïdes, qui forment des plaques toxiques autour des neurones, et de la protéine tau anormale, qui déstabilise la structure interne des neurones, « mais il reste à déterminer qu'elle est la forme de tau la plus informative », précise le biologiste lillois. L'équipe montpelliéraine a quant à elle validé une technique pour doser la chaîne légère des neurofilaments (NFL), une protéine libérée dans le sang par le cerveau en souffrance. Les chercheurs ont démontré que ce dosage a une valeur prédictive sur l'évolution de la sclérose latérale amyotrophique, aussi appelée « maladie de Charcot ». « À partir d'une certaine valeur, la survie des patients est inférieure à un an, indique Sylvain Lehmann. Par ailleurs, nous avons observé que la protéine NFL prédit les poussées dans la sclérose

⬇ Aujourd'hui, les peptides bêta-amyloïdes, qui forment des plaques toxiques (en rose) autour des neurones (en bleu), peuvent être dosés dans le sang, permettant de repérer plus facilement ces lésions induites par la maladie d'Alzheimer.



© Juan Gartner/Albide Stock



⬆ Les biomarqueurs protéiques sont sur le point d'émerger dans la prise en charge des patients présentant un traumatisme crânien, ce qui permettrait de limiter le recours au scanner.

© Albide Stock

en plaques, et que son taux est très élevé dans l'atrophie multisystémique[❧], ce qui permet de la différencier de la maladie de Parkinson. »

En matière de diagnostic de cette dernière, **Sabrina Boulet** et **Florence Fauvelle** du Grenoble Institut des neurosciences pourraient avoir découvert un marqueur sanguin précoce. L'équipe de Sabrina Boulet a en effet développé un modèle de rat qui mime finement la période avant l'apparition des symptômes moteurs de la maladie. Pour le caractériser, elle a sollicité sa collègue, directrice de recherche Inserm et spécialiste de métabolomique. « Grâce à cette technique, nous avons identifié toutes les molécules présentes dans le cerveau et le sang du modèle au cours de son entrée dans la maladie, puis nous les avons comparées à celles de rats non malades », décrit Florence Fauvelle. Elles ont ainsi établi une combinaison de six métabolites[❧] sanguins capable de différencier le rat modèle du rat sain. Ce résultat a été confirmé dans deux autres modèles animaux et en comparant les sérums de malades tous juste diagnostiqués à ceux de témoins. La « signature » métabolique a diagnostiqué les animaux et les individus malades avec une précision de 82,6 % et « nous avons établi une valeur seuil au-dessus de laquelle on est en présence de Parkinson », complète Florence Fauvelle. Prochaine étape : valider cette signature, qui a été brevetée, pour un usage clinique. À cette fin, « nous avons débuté une étude sur les sérums de malades atteints de la maladie d'Alzheimer, mais aussi d'atrophie multisystémique ou de paralysie supranucléaire progressive[❧] dont les symptômes sont très proches de Parkinson. Les premiers résultats suggèrent que notre mar-

queur est spécifique de cette dernière, relate Sabrina Boulet. Nous attendons maintenant la réponse de l'Institut du cerveau à Paris afin de l'évaluer sur des sérums prélevés chez des patients en amont de l'apparition des symptômes moteurs. » Enfin, « il pourrait aider les recherches de traitements pour ralentir l'évolution de la maladie, certains métabolites étant associés à des mécanismes physiologiques soupçonnés d'y être impliqués », complète Florence Fauvelle. Le traumatisme crânien léger, une autre atteinte cérébrale, est quant à lui une des principales causes de passage aux urgences dans le monde. En plus de l'examen clinique, un scanner cérébral est

❧ **Liquide céphalorachidien.** Liquide transparent dans lequel baignent le cerveau et la moelle spinale

❧ **Atrophie multisystémique.** Maladie neurodégénérative rare qui se traduit par des atteintes motrices (lenteur, rigidité, tremblements), une ataxie (perte d'équilibre) et des problèmes de régulation de la pression sanguine ou du système urinaire

❧ **Métabolite.** Composé stable, résultat de la transformation biochimique – le métabolisme – d'une molécule initiale

❧ **Paralysie supranucléaire progressive.** Maladie neurodégénérative rare qui associe des atteintes des muscles oculomoteurs, une lenteur et une rigidité des mouvements, une instabilité posturale, des symptômes cognitifs et comportementaux

Susanna Schraen : unité 1172 Inserm/Université de Lille/CHU de Lille

Sylvain Lehmann : unité 1298 Inserm/Université de Montpellier

Sabrina Boulet, Florence Fauvelle : unité 1216 Inserm/Université Grenoble Alpes

📄 C. Delaby et al. *Rev Neural (Paris)*, mars 2023 ; doi : 10.1016/j.neuro.2022.09.003

📄 M. Brousse et al. *Eur J Neurol*, juillet 2023 ; doi : 10.1111/ene.15813

📄 D. Mallet et al. *J Clin Invest*, 15 février 2022 ; doi : 10.1172/JCI146400

souvent réalisé. Afin de limiter celui-ci aux seuls patients susceptibles d'avoir des lésions cérébrales, un consortium européen a mené un essai clinique afin d'évaluer l'intérêt de doser deux marqueurs sanguins de la souffrance cérébrale, GFAP (pour *Glial fibrillary acid protein*) et UCH-L1 (pour *Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1*). « Cette approche a un double avantage : ces protéines sont présentes pendant 12 à 16 heures après le traumatisme, et l'analyse pourrait être faite en 30 minutes », indique **Jean-François Payen**, anesthésiste réanimateur au CHU de Grenoble et membre du consortium. *Par ailleurs, nous avons fait une évaluation clinique une semaine et trois mois après le passage aux urgences pour voir si GFAP et UCH-L1 sont aussi de bons prédicteurs de l'évolution du trauma.* » Les résultats sont attendus pour cet automne, mais deux nouvelles études ont débuté pour évaluer cette stratégie chez les enfants et les personnes de plus de 65 ans.

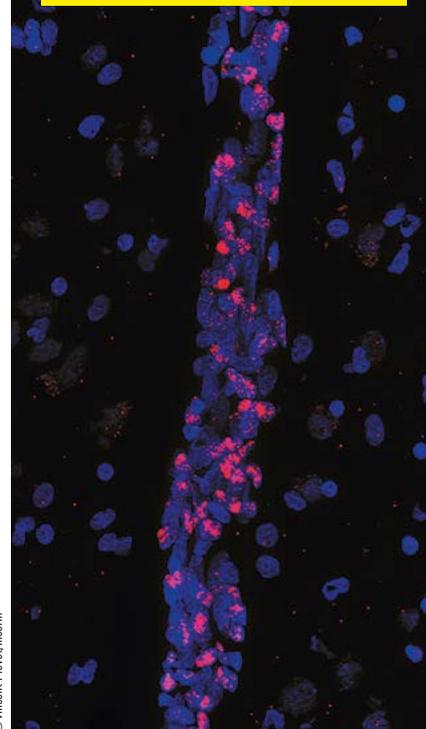
Guetter les maladies mentales

« En psychiatrie, nous avons aussi besoin de biomarqueurs pour constituer des sous-groupes de malades et mettre en place une médecine de précision pour, par exemple, proposer les bons traitements au bon moment ou suivre l'évolution des patients à risque de basculer dans la psychose, explique **Boris Chaumette** de l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris. *C'est pourquoi, il faut aussi qu'ils soient associés à un mécanisme physiopathologique.* » Son équipe vient justement d'identifier com-

ment la répartition de trois sortes de lipides présents sur les globules rouges permet de distinguer, parmi les jeunes dits à très haut risque, ceux qui vont développer une psychose. Une répartition qui semble être le reflet de ce qu'il se passe dans le cerveau. « *En effet, les membranes des neurones renferment ces mêmes lipides, qui sont importants pour réguler les récepteurs aux neurotransmetteurs* », complète le psychiatre. La prochaine étape sera donc d'évaluer si un traitement à base d'oméga-3 influe sur la membrane des neurones et améliore la santé mentale de ces jeunes qui ont développé une psychose. Dans le même temps, l'équipe développe une stratégie similaire autour de l'inflammation. **Raoul Belzeaux**, psychiatre à l'hôpital universitaire de Marseille, a en effet démontré que trois interleukines, des molécules de l'inflammation, permettent de différencier le trouble bipolaire de la « simple » dépression.

Enfin, dans un tout autre domaine, dès le début de la pandémie de Covid-19, de nombreuses études ont été lancées pour identifier des biomarqueurs pronostiques de la sévérité de l'infection. Très vite, il a été observé la présence de caillots sanguins dans les vaisseaux et une prolifération vasculaire anormale dans

⬇ SARS-CoV-2 dans les cellules épithéliales d'un vaisseau sanguin cérébral



© Vincent Prevot/Inserm

⚡ **Neurotransmetteur.** Molécule libérée par un neurone au niveau d'une synapse pour transmettre une information à un autre neurone

Jean-François Payen : unité 1216 Inserm/Université Grenoble Alpes

Boris Chaumette : unité 1266 Inserm/Université de Paris

Raoul Belzeaux : service de psychiatrie, hôpital La Timone (AP-HM)

David Smadja : unité 1140 Inserm/Université Paris-Cité, Innovations thérapeutiques en hémostase

📄 A. Frajerman *et al.* *Nutrients*, 7 mai 2023 ; doi : 10.3390/nu15092215

📄 E. Martinuzzi *et al.* *Brain Behav Immun Health*, 10 mars 2022 ; doi : 10.1016/j.bbih.2021.100232

📄 B. Kerleroux *et al.* *Stroke*, juillet 2020 ; doi : 10.1161/STROKEAHA.120.030373

📄 M. Ackermann *et al.* *N Engl J Med*, 9 juillet 2020 ; doi : 10.1056/NEJMoa2015432

📄 Santé publique France, *L'affection post-Covid-19 (appelée aussi Covid long) en France. Point au 21 juillet 2022, 21 juillet 2022*

Le groupe O protège de la Covid-19 : info ou intox ?

« De nombreuses études confirment que les personnes du groupe O sont un peu moins infectées par le SARS-CoV-2, le virus responsable de la Covid-19, indique **Jacques Le Pendu** de l'unité Immunologie et nouveaux concepts en immunothérapie à Nantes. *Par ailleurs, une étude que nous avons menée suggère que l'incompatibilité ABO protégerait partiellement de la transmission du virus, c'est-à-dire que les anticorps anti-A ou anti-B contribueraient à le neutraliser.* »

Jacques Le Pendu : unité 1302 Inserm/Nantes Université/Université d'Angers/CNRS

📄 R. Boukhari *et al.* *Front Microbiol*, 5 janvier 2022 ; doi : 10.3389/fmicb.2021.799519



© R. Villain/Adone Stock

les poumons. « *Il est maintenant avéré que la Covid-19 est associée à l'activation des cellules endothéliales qui tapissent la paroi des vaisseaux sanguins, ce qui provoque la coagulation, et que sa sévérité est corrélée au taux de facteur de Willebrand*, relate **David Smadja**, hématologue à l'hôpital européen Georges-Pompidou à Paris. *Le facteur PLGF (pour Placental Growth Factor) est quant à lui un marqueur de la prolifération des vaisseaux dans les poumons.* » La vaccination a fait baisser la dangerosité de la maladie, mais selon Santé publique France, 4 % de la population souffre d'un Covid long. L'hématologue mène donc une étude afin d'évaluer si ces marqueurs sanguins sont présents chez ces malades et espère leur proposer un traitement dans les mois à venir. Force est de constater que, malade ou témoin privilégié de notre santé, le sang est loin d'avoir livré tous ses secrets. Les chercheurs ont encore du travail devant eux pour en appréhender toute la complexité et exploiter pleinement son potentiel. ■

Lucile André

Photos : Inserm/François Guénet

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

PEUT-ON DIMINUER NOTRE EXPOSITION ?

Dans sa chambre d'étudiante, Ksenija observe silencieusement les produits cosmétiques étalés devant elle. Elle l'ignore peut-être, mais ces derniers contiennent potentiellement des perturbateurs endocriniens comme des phtalates, des phénols ou des éthers de glycol. Derrière ces noms barbares se cachent des composés nocifs pour l'organisme. Ils sont utilisés comme plastifiants ou conservateurs dans certains produits de soins et de beauté, et sont soupçonnés d'influencer la croissance, le neurodéveloppement, ou encore la fertilité. Alors peut-on réduire son exposition à ces substances toxiques ? C'est ce que veulent savoir des chercheurs de l'Inserm à l'**Institut pour l'avancée des biosciences** à La Tronche près de Grenoble. Ils demandent à des jeunes femmes volontaires comme Ksenija d'arrêter d'utiliser leurs produits cosmétiques durant cinq jours. En parallèle, toutes leurs urines sont prélevées puis analysées pour connaître leur taux de perturbateurs endocriniens. Ces derniers ont une durée de vie très courte et sont éliminés rapidement après leur absorption dans le corps. Tout l'enjeu de l'étude d'intervention est de savoir si l'on peut diminuer son exposition à ces composés chimiques en modifiant ses habitudes de consommation. Et, in fine, donner des recommandations à celles et ceux qui souhaitent protéger leur santé.





Institut pour l'avancée des biosciences : unité Inserm 1209/Université Grenoble Alpes/ CNRS, équipe Épidémiologie environnementale appliquée au développement et à la santé respiratoire

Claire Philippat (à droite), chercheuse Inserm, et Sarah Lyon-Caen (à gauche), ingénieure de recherche Inserm,

co-pilotent l'étude Ireco (Intervention pour réduire l'exposition aux contaminants environnementaux). C'est la première étude d'intervention sur les perturbateurs endocriniens réalisée en France.



Malorie Graça (à gauche) recrute des volontaires pour participer à l'étude.

Ce sont les jeunes femmes qui sont visées. Le but est de modifier leur exposition avant une éventuelle grossesse, car les perturbateurs endocriniens sont soupçonnés d'interférer avec le développement du fœtus.



Durant la phase d'intervention, la volontaire se voit remettre des produits de substitution qui ne contiennent pas les produits chimiques recherchés dans l'étude, ainsi qu'un téléphone avec une application sur laquelle elle doit renseigner l'heure de chaque utilisation des produits ainsi que les autres sources d'exposition potentielle comme l'alimentation.

Une prise de sang est réalisée avant et après la phase d'intervention. Si les niveaux de perturbateurs endocriniens dosés dans les urines diminuent pendant celle-ci, ces prises de sang permettent d'évaluer si la santé est elle aussi affectée.



Ksenija vient de passer cinq jours sans utiliser ses produits cosmétiques habituels.

Les attachées de recherche clinique Joane Quentin (à gauche) et Valentine Socquet (au centre) lui rendent visite. Elles s'assurent que la volontaire a bien suivi le protocole et réussi à utiliser l'application mobile.



Ksenija a récolté toutes ses urines avant et pendant la période de cinq jours sans produits cosmétiques. Le nombre important d'échantillons d'urine permet de bien suivre les variations du niveau de perturbateurs endocriniens dans l'organisme au cours d'une même journée.



Les échantillons d'urine des volontaires sont stockés à -80°C au centre de ressources biologiques du CHU Grenoble Alpes. En tout, 6 000 échantillons de sang et d'urine seront conservés avant d'être analysés.

Les premières données issues de l'étude pilote sont analysées par Nicolas Jovanovic, doctorant en épidémiologie à l'Institut pour l'avancée des biosciences.



Abigaël (à gauche) vient d'achever sa participation à l'étude. La sociologue Maria Belen-Ojeda (à droite) évalue ses connaissances sur les perturbateurs endocriniens et sa volonté de limiter son exposition à ces produits chimiques. Ce volet sociologique réalisé avec une équipe multidisciplinaire est l'une des originalités de l'étude.



En tout, une centaine de volontaires sera recrutée pour l'étude Ireco. Les urines seront analysées courant 2024 et révéleront si oui ou non la diminution de l'utilisation de certains produits cosmétiques permet de réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens. ■

DIABÈTE DE TYPE 2

Un traitement qui s'attaque à la racine du mal

Lever l'insulinorésistance des cellules adipeuses est la voie qu'a choisie de développer AdipoPharma, spin-off de l'Inserm. Une voie qui s'avère une solution de rupture puisqu'elle compte s'attaquer aux causes véritables du diabète de type 2.



👤 Vincent Marion, fondateur d'AdipoPharma

© Inserm/François Guénet

Le diabète, qui touche près de 500 millions de personnes dans le monde, est une cause importante de cécité, d'insuffisance rénale, d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputations des membres inférieurs. La maladie se caractérise par un excès de glucose dans le sang. Il en existe deux formes. Dans celle de type 1, l'hyperglycémie est due à un dysfonctionnement du pancréas, qui ne produit plus assez d'insuline, hormone qui favorise l'absorption du glucose du sang par les cellules. Dans le diabète de type 2, qui correspond à 92 % des cas, les cellules de l'organisme deviennent résistantes à l'insuline (insulinorésistance). Elles n'absorbent plus suffisamment de glucose, qui s'accumule dans le sang. Les principaux traitements actuels s'attachent à limiter la quantité de glucose libérée par le foie, organe régulateur de la glycémie, ou à évacuer ce sucre par les urines. « Ils ne traitent pas l'origine de la maladie et produisent des effets secondaires parfois très délétères : de l'aggravation de la maladie jusqu'au cancer de l'hypophyse », explique Vincent Marion, chercheur Inserm et fondateur d'AdipoPharma. Cette spin-off travaille à la restauration de la sensibilité à l'insuline des cellules adipeuses, très impliquées dans la gestion de la glycémie. Une voie pro-

metteuse si l'on regarde les nombreuses sommités expertes du diabète que compte l'entreprise. Une aventure entrepreneuriale dont les fondements sont les travaux académiques du scientifique.

L'absorption du glucose au cœur de la recherche

Vincent Marion est diplômé en biochimie en 2001. Après une thèse en physiologie en 2006, il réalise son post-doctorat auprès d'Hélène Dollfus, ophtalmologue et généticienne à la tête de ce qui deviendra le Laboratoire de génétique médicale à Strasbourg. Chercheur Inserm en 2012, il participe aux recherches sur les maladies rares génétiques qui ont l'obésité comme point cardinal. En outre, il poursuit ses recherches sur les origines de la résistance à l'insuline dans le cadre des maladies génétiques rares avec des modèles animaux. C'est l'un d'eux qui permet au chercheur de faire une découverte fondamentale en 2016.

« Un chercheur de l'université d'Adélaïde en Australie avait un modèle de souris du syndrome d'Alström, une maladie qui ne met en jeu qu'un seul gène et qui est caractérisée par une insulinorésistance et une forme extrême du diabète de type 2 chez l'enfant dès 5 ans. Grâce à cela, nous avons identifié que le tissu adipeux régule la glycémie à l'échelle du corps. Nous nous

sommes concentrés sur le gène en question, ALMS1, et sa protéine. Nous avons alors compris comment cette protéine agit au niveau de l'adipocyte, la cellule qui constitue majoritairement le tissu adipeux, pour déclencher l'absorption du glucose », s'enthousiasme le chercheur. En l'absence d'insuline, la protéine ALMS1 se lie à une autre protéine, PKC Alpha. En présence d'insuline, cette liaison disparaît chez les individus non diabétiques mais elle perdure chez les personnes insulinorésistantes. Le biochimiste conçoit alors un peptide capable de casser cette liaison dans le tissu adipeux et ainsi de restaurer l'absorption du glucose dans l'adipocyte. Un événement qui génère d'autres effets positifs comme l'explique Vincent Marion : « Si les adipocytes n'absorbent que 10 % du glucose contenu dans le sang, ils le métabolisent pour en faire des lipides bénéfiques à tout le reste du corps, notamment les organes les plus importants dans la gestion de la glycémie : foie, pancréas, muscles. Ainsi, la glycémie redevient normale. » Ce travail donne lieu au dépôt de plusieurs brevets aujourd'hui délivrés à l'échelle mondiale.

En 2017, grâce à ces travaux, au soutien de la SATT Conectus d'Alsace, qui investit plus de 500 000 euros, et au

Vincent Marion, Hélène Dollfus : unité 1112
Inserm/Université de Strasbourg

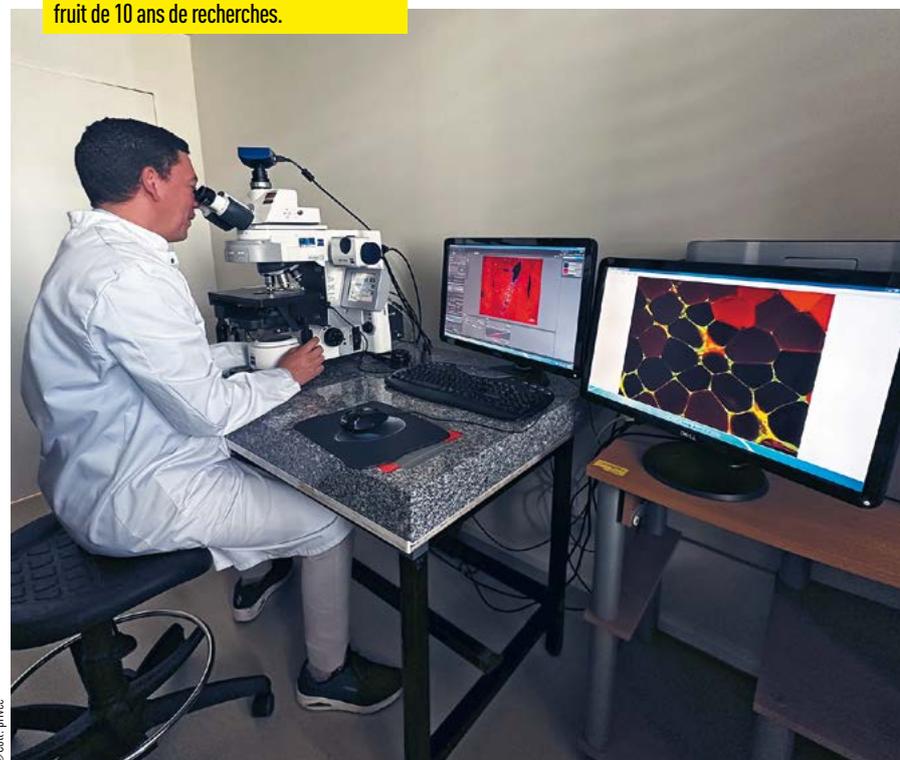
grand prix du Jury du concours d'innovation I-Lab² de Bpifrance³, avec une dotation de 220 000 euros, la société ALMS Therapeutics est créée par Vincent Marion et le chercheur australien avec le financement de plusieurs millions d'euros fournis par des investisseurs étrangers et régionaux. Selon la loi de l'époque, le chercheur Inserm ne peut prétendre qu'à un poste de consultant scientifique que l'équipe dirigeante choisit d'écouter... ou pas. « 2018 est une année cauchemardesque car rien ne fonctionne. L'entreprise ne parvient pas à développer le produit. Personne ne tient compte de mes conseils. ALMS Therapeutics va droit dans le mur », déplore Vincent Marion qui, en parallèle, continue à travailler dans son laboratoire académique, convaincu que sa science fonctionne. Fin 2018, il fait connaître ses travaux auprès des experts mondiaux du diabète, comme Alexander Fleming, ancien directeur de la division Diabète de la Food and Drug Administration, ou Alan Cherrington, ancien président de la plus grande association américaine du diabète. Tous valident

ses découvertes mais les investisseurs se retirent. En 2019, le chercheur récupère les droits sur son produit. Et grâce à la loi PACTE promulguée en avril 2020 et avec l'accord de l'Inserm, il devient le président d'ALMS Therapeutics en mai. De 2020 à 2022, le dirigeant travaille à restaurer la confiance des investisseurs. Il décroche le label Deeptech⁴ de Bpifrance avec un million d'euros de dotation. En parallèle, il poursuit ses travaux et continue à publier dans les revues les plus en vue en matière de diabète.

La recherche, pilier de l'innovation

« Le maintien d'une recherche académique est la seule façon d'éviter l'attrition de l'innovation », avertit Vincent Marion. En 2022, il copublie avec l'Australien Paul Zimmet, un des plus grands épidémiologistes du diabète, et Alexander Fleming, James Nolan, qui a dirigé l'un des plus importants laboratoires de recherche sur le diabète aux États-Unis, rejoint l'équipe dirigeante. John Friedman, financier américain de la biotech, entre dans le comité financier et Isabelle Pelletier-Bressac, consultante en levée de fonds dans le domaine de la biotech à Paris, les accompagne pour leur nouveau tour de table.

⬇ La start-up de Vincent Marion va lancer des essais cliniques pour son antidiabétique, fruit de 10 ans de recherches.



Les investisseurs reviennent. L'entreprise est rebaptisée AdipoPharma pour coller à son activité, exploitant les adipocytes comme cibles thérapeutiques. Cette même année, les verrous technologiques de fabrication du peptide, intitulé PATAS, sont levés. En 2023, une nouvelle levée de fonds est réalisée avec de nouveaux investisseurs européens et américains. Cet alignement des planètes fait que la biotech envisage désormais de lancer ses premiers essais cliniques début 2024. Et Vincent Marion d'annoncer : « Nous avons une superbe équipe avec les bonnes personnes aux bons postes. On peut espérer commercialiser le produit dans quelques années. » **Pascal Nguyen**

²**SATT.** Les sociétés d'accélération du transfert de technologies ont pour objectifs la valorisation de la recherche académique et l'amélioration du processus de transfert de technologies vers les marchés socioéconomiques.

³**Concours I-Lab.** Concours national ouvert aux projets français de création d'entreprise les plus innovants

⁴**Bpifrance.** Banque publique d'investissement pour la création et le développement des entreprises, notamment innovantes

⁵**Plan Deeptech.** Plan de soutien aux entreprises qui ont des activités d'innovation de rupture géré par Bpifrance

RETOUR SUR...

Inotrem, lauréat des French Tech 120

En février dernier, Inotrem a intégré la promotion 2023 du French Tech 120, qui met en valeur les start-up ayant réalisé une levée de fonds d'au moins 40 millions d'euros entre 2020 et 2022. Cette sélection souligne l'intérêt des développements de la *spin-off* de l'Inserm lancée en 2013 et dont nous avons rencontré les fondateurs fin 2019*. Nangibotide, leur peptide synthétique qui permet de restaurer une réponse inflammatoire équilibrée, fait actuellement l'objet d'études cliniques dans le traitement du choc septique, prescription à l'origine de la création de l'entreprise, mais également dans celui de la Covid-19 et des suites de l'infarctus aigu du myocarde.

* voir Magazine de l'Inserm n° 45, Entreprendre, « Une solution contre le choc septique », p. 40-41

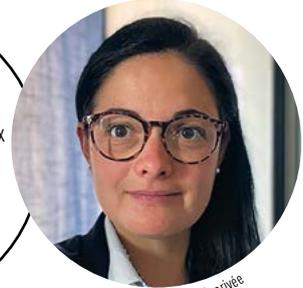
Intelligence artificielle Va-t-elle remplacer le diagnostic médical ?

L'émergence des systèmes d'intelligence artificielle (IA) représente une révolution dans le domaine médical. Les personnels de santé y ont de plus en plus recours pour affiner leurs diagnostics. En radiologie, en dermatologie, ou encore en ophtalmologie, l'IA permet de détecter des maladies invisibles à l'œil nu et d'établir des prévisions. Elle peut aussi aider à adapter et à personnaliser les traitements. Elle est même utilisée à titre expérimental aux urgences pour orienter plus rapidement les patients. Mais cette technologie amène aussi son lot de questionnements. Jusqu'où peut-on lui faire confiance ? À partir de quelles données est-elle entraînée ? Peut-elle remplacer l'expertise humaine ? Quels critères éthiques faut-il respecter ? Enfin, que change-t-elle dans la relation patient-médecin ? Les applications et les limites de ces systèmes intelligents dans le diagnostic médical restent à définir, d'autant que leurs performances semblent se décupler jour après jour.

Propos recueillis par Lucile André

Gabrielle Chenais

doctorante-chercheuse au Bordeaux
population health research center
(unité 1219 Inserm/Université
de Bordeaux)



© Coll. privée

NON

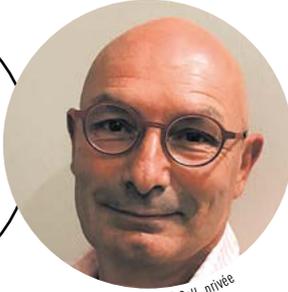
L'intelligence artificielle ne remplacera jamais le diagnostic humain. Son objectif n'a jamais été de se substituer aux professionnels de santé, mais de travailler

de concert avec eux. Aux urgences, l'IA est testée à titre expérimental pour imputer un degré de gravité sur les patients qui se présentent, ce qui fait gagner du temps aux infirmiers dans le tri des cas. Mais ce système aura du mal à capter les nuances que seul un œil humain peut percevoir. Par ailleurs, les systèmes intelligents soulèvent plusieurs questions d'ordre éthique. D'une part, si une décision est prise avec l'aide d'un système décisionnel automatique, le professionnel doit en informer son patient, expliquer pourquoi il suit les recommandations et comment il est arrivé à cette conclusion avec ce système. Ensuite, le soignant doit avoir le droit de refuser de suivre les recommandations de l'IA s'il pense qu'elle s'est trompée. De la même manière, le patient doit être libre de refuser une décision qui émane de l'IA. **Se pose aussi la question de la responsabilité légale. Si un professionnel de santé suit la préconisation d'une IA qui va à l'inverse des recommandations générales : quid des responsabilités ?** Autre problématique, il faut bien déterminer quelles performances sont attendues de l'IA. Si on prend le cas des urgences, la priorité est la rapidité du diagnostic, au risque de mettre en danger le patient. Le critère de performance n'est donc pas toujours uniquement la précision, mais parfois aussi la vitesse. Dans tous les cas, il est crucial de se poser la question de la formation des professionnels de santé à l'utilisation de l'IA, car même si elle ne les remplace pas, c'est quand même un outil avec lequel ils vont devoir travailler.

G. Chenais et al. *JMIR*, 12 janvier 2023 ; doi : 10.2196/40843

Michel Dojat

directeur de recherche Inserm dans l'unité Neuro-imagerie fonctionnelle et perfusion cérébrale (unité 1216), cofondateur et conseiller scientifique de la start-up Pixyl



©Coll. privée

Laurence Devillers

professeure en IA à Sorbonne Université, chercheuse au LISN (CNRS), membre du Comité national pilote d'éthique du numérique et de l'Afnor, présidente de la fondation Blaise Pascal



©Olivier Ezratty

NON MAIS...

L'intelligence artificielle est un outil d'aide à la décision médicale. Elle devient indispensable car il y a de plus en plus d'informations à synthétiser, et elle permet de le faire efficacement.

En imagerie notamment, l'IA permet de quantifier et de localiser automatiquement des modifications, par exemple la diminution du volume de la matière grise[⚡] ou l'apparition de lésions, et de détecter des changements subtils non visibles à l'œil nu. S'appuyant sur de larges bases de données, l'IA peut définir des profils typiques de normalité ou de progression spécifique d'une pathologie permettant de faire des prédictions et au clinicien d'affiner et d'individualiser la thérapie. Pour être intégrés dans la pratique clinique, **il est important que ces assistants informatisés soient capables de reconnaître leurs limites lorsque les images à analyser sont ambiguës ou hors des cas appris : l'IA doit savoir dire « je ne sais pas »**. Elle doit aussi pouvoir apporter de la nuance à ses résultats et dire : « Ici, il y a une lésion, j'en suis sûre à 80 % », en soulignant les 20 % d'incertitude. Donc est-ce que l'IA peut prendre seule des décisions ? Une chose est certaine, elle peut en proposer et distinguer les cas faciles et difficiles. Et lorsqu'elle ne parvient pas à dégager une analyse claire, alors l'humain peut se focaliser sur ces cas difficiles et trancher. C'est d'ailleurs l'un des avantages de cet outil : en proposant des diagnostics rapides sur les cas les plus simples, l'IA permet au praticien de dégager du temps pour ses interactions avec le patient. Enfin, pour que ces assistants soient fiables et bénéficient au patient, je pense qu'il est impératif de mettre en place des procédures robustes de test comme pour les médicaments, ce qu'on ne sait pas encore très bien faire.

[⚡]**Matière grise.** Partie du système nerveux contenant les corps des neurones, par opposition à la matière blanche qui ne contient que leurs axones

NON

Nous devons apprivoiser les systèmes d'intelligence artificielle pour comprendre lorsqu'ils produisent un résultat juste, incertain ou totalement faux.

Dans la détection des cancers à l'aide de radios par exemple, l'IA peut générer des faux positifs. Or, il faut être expérimenté pour repérer les erreurs du système. C'est ce qui peut être difficile pour les jeunes médecins. Si le soignant suit systématiquement les recommandations de la machine, le risque c'est de demander des interventions et des biopsies supplémentaires qui ont un coût pour la société, à défaut de donner des soins pour les patients qui en ont réellement besoin. Pour l'instant nous ne sommes pas prêts à déléguer les décisions à ces systèmes, d'autant plus quand la vie d'un patient en dépend. En parallèle, **il y a un besoin urgent de construire une loi, des normes ainsi que des règles éthiques pour encadrer l'utilisation de systèmes prédictifs, afin de minimiser les risques de manipulation et de dépendance**. Il s'agit de vérifier leur robustesse et le respect de critères éthiques comme la liberté et l'autonomie de décision des humains lors des usages de ces outils. Les soignants et les patients doivent pouvoir comprendre les grands principes de ces systèmes s'ils sont développés de façon à rendre plus transparent et explicable leur fonctionnement. Il faut également pouvoir mutualiser les expériences et suivre les usages de ces machines : mesurer les risques, anticiper les erreurs, surveiller le système via des comités d'éthique. Il y a tout un écosystème à créer afin d'encadrer au mieux ces outils et de responsabiliser concepteurs et utilisateurs !

SÉCURITÉ DES DONNÉES

« Le facteur humain reste le plus vulnérable »

En tant que premier organisme de recherche biomédicale en Europe, l'Inserm produit une grande quantité de données riches et variées. Afin de contribuer pleinement au mouvement en faveur de la science ouverte, le département des Systèmes de l'information a lancé plusieurs initiatives pour rendre ces données de recherche accessibles à la communauté scientifique et faire avancer la connaissance. L'Institut n'en reste pas moins pleinement conscient des enjeux de protection qui entourent ce patrimoine.

La recherche biomédicale génère de nombreuses données, parfois à forte valeur ajoutée. Parmi la masse produite à l'Inserm, lesquelles attirent les convoitises ?

Jean-Claude Sarron : Il y a d'abord toute la richesse issue des collections biologiques et les données de santé de cohortes mais aussi certains documents confidentiels comme les cahiers de laboratoire. Les dépôts de brevets, les résultats préliminaires d'essais cliniques ou encore les projets en cours d'élaboration et de finalisation constituent également des connaissances à haute valeur ajoutée ou stratégiques. La divulgation du processus de fabrication d'un nouveau vaccin par exemple peut d'ailleurs porter atteinte aux intérêts économiques de la Nation. Certains travaux, en particulier les recherches sur les agents infectieux, peuvent aussi être détournés dans un but militaire, voire terroriste.

« Les mauvaises pratiques sont sources de pertes d'informations et de préjudices pour les recherches »

Comment protéger ces données précieuses et sensibles ?

J.-Cl. S. : Dans le cas des connaissances et savoir-faire à haute valeur ajoutée et stratégiques, l'État accompagne les acteurs de la recherche pour les aider à mieux se protéger à travers le dispositif de protection du potentiel scientifique et technique de la Nation. Mais de manière générale, la sécurisation des données de recherche dépend principalement de deux facteurs. L'aspect technique, d'abord, qui relève du département des systèmes d'information (DSI) de l'Inserm. Il lui incombe notamment de sauvegarder les données et de les protéger contre les attaques malveillantes. Le DSI a d'ailleurs renforcé son dispositif sécuritaire depuis 2020 à la suite d'une recrudescence d'attaques de rançongiciels et d'autres déstabilisations parfois dirigées par des pays étrangers. Cependant, en matière de sécurisation, le facteur humain reste le plus vulnérable, le personnel n'étant pas assez formé à la protection des données. Les mauvaises pratiques, souvent par négligence ou par méconnaissance, sont sources de pertes d'informations et de préjudices pour les recherches de l'Institut.

Quel comportement adopter alors ?

J.-Cl. S. : D'abord, il faut savoir reconnaître le degré de sensibilité des données en fonction de la valeur de l'information traitée et des préjudices en cas de divulgation. Les documents confidentiels doivent ainsi être marqués et chiffrés. Par ailleurs, les utilisateurs se doivent d'appliquer des règles de bonne pra-



© Inserm/E. Fohlen

Jean-Claude Sarron

fonctionnaire de sécurité-défense de l'Inserm

tique informatique : utiliser des mots de passe sécurisés et les administrer à l'aide d'un gestionnaire de mots de passe ou encore éviter les sites internet connus pour héberger des menaces potentielles. Il est aussi impératif de ne pas conserver de données scientifiques sensibles sur ses appareils personnels. Et il faut être tout particulièrement vigilant lors des missions à l'étranger, même dans des pays « amis ». Dans ce cas, il est possible d'emprunter un ordinateur dédié afin de n'emporter que les données nécessaires à la collaboration. La mise en œuvre d'un réseau privé virtuel pour communiquer avec la France peut aussi se révéler pertinent. Ces collaborations sont essentielles aux progrès scientifiques mais il faut rester attentif lorsque des données sensibles sont partagées.

Propos recueillis par Simon Pierrefixe



Article extrait du rapport d'activité 2022 à découvrir en intégralité fin juin sur :

inserm.fr/nous-connaître/documents-stratégiques

RESSOURCES HUMAINES

Le label HRS4R réévalué

Le 23 mai, des experts de la Commission européenne ont rencontré la direction, des chercheurs et des responsables de l'Inserm. Ils ont réévalué l'Institut dans sa labellisation *HR Excellence in Research* (HRS4R). Depuis 2016, ce label distingue



l'Inserm pour son engagement à mettre en œuvre des procédures de recrutement et d'évaluation équitables et transparentes des chercheurs.

En savoir plus :
euraxess.ec.europa.eu

Communication

L'Inserm à la télé

Présenter l'Inserm comme une source de référence en matière d'information scientifique vérifiée et fiable face au désordre informationnel, favoriser une bonne perception de la science auprès des citoyens et montrer son utilité dans la vie quotidienne, tels sont les enjeux de la campagne de publicité de l'Inserm qui sera diffusée tout au long de l'été à la télévision. Ce spot s'inscrit dans la continuité de la campagne d'affichage de l'année dernière car « on gagne tous les jours à s'intéresser à la santé » !

Voir le film sur :
la chaîne Youtube de l'Inserm



Éthique

L'ANR mène l'enquête



© Angelov, Adobe Stock

L'Agence nationale de la recherche (ANR) soutient l'enquête Covethos auprès des scientifiques français pour mieux connaître leur conception de l'éthique et de l'intégrité scientifique. Issu d'un dispositif de recherche participative auquel sont associées diverses parties prenantes de l'intégrité scientifique en France, ce projet est l'occasion d'aborder de nombreux sujets: le sens de la responsabilité sociale des scientifiques, l'impact de la crise Covid, la diversification des usages en matière de publication et d'évaluation, la familiarité avec les normes et valeurs de l'intégrité scientifique, les modalités de prise de parole des scientifiques dans l'espace public. Les personnels scientifiques de l'Inserm sont invités à répondre au questionnaire diffusé depuis le début du mois de juin.

En savoir plus sur les modalités de l'enquête :
pro.inserm.fr

HISTOIRE

Colloque « Face à la douleur »

Le Comité pour l'histoire de l'Inserm a organisé le 7 juin dernier, à Paris, un colloque consacré à l'histoire de la prise en charge de la douleur, du XVI^e au XXI^e siècle. La rencontre entre historiens, témoins et acteurs engagés

dans la lutte et la recherche contre la douleur a permis d'éclairer l'histoire de la douleur en lien avec les évolutions de la recherche autour notamment de Didier Bouhassira, neurologue spécialiste de la douleur (unité 987), et de Pascal Griset, président du Comité pour l'histoire de l'Inserm.

En savoir plus :
inserm.fr

À paraître :

Le prochain numéro des *Cahiers du comité pour l'histoire de l'Inserm*, consacré au thème de la douleur, sera disponible sur :

ipubli.inserm.fr



Rubrique réalisée par
Marie-Charlotte Ferran

EXPOSITION LE RACISME D'HIER À AUJOURD'HUI : SCIENCE ET PRÉJUGÉS

Fruit de la rencontre entre les sciences humaines et la génétique, cette exposition déconstruit la notion de race humaine à la lumière des données récentes obtenues par le séquençage complet des génomes humains. Un éclairage pédagogique accessible dès 12 ans essentiel à l'heure où la résurgence d'idéologies ouvertement racistes ravive un débat ancien. Explication avec deux passionnés de médiation scientifique : Nicolas Emmanuelli, responsable communication dans la délégation Inserm Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse, et Bernard Binetruy, généticien moléculaire.



© Nicolas Emmanuelli

Nicolas Emmanuelli et Bernard Binetruy

responsable et chargé de communication scientifique



© Nicolas Emmanuelli

Pouvez-vous nous décrire la genèse de ce projet ?

Nicolas Emmanuelli : Après le succès de l'exposition Les vaccins, à quoi ça sert ? *, Bernard Binetruy et moi souhaitons renouveler l'aventure. S'il est à l'initiative de la thématique « génétique et racisme », j'ai tout de suite suggéré d'intégrer les sciences humaines et sociales. L'arrivée dans le projet de chercheurs de ce domaine a abouti à un partenariat avec Aix-Marseille Université, le CNRS, l'Établissement français du sang et le site-

mémorial du Camp des Milles. Il était par ailleurs essentiel pour nous de frapper l'attention pour pousser le public à bien lire les panneaux de l'exposition sur un sujet aussi complexe et délicat. L'illustration nous a semblé la meilleure façon d'y parvenir. Nous avons ainsi choisi de faire de nouveau appel à Anne Defreville, auteure, graphiste et illustratrice. Sa première idée a été d'utiliser un nuancier qui rassemble tous les tons de la peau humaine !

Quelles sont les particularités du dialogue entre sciences humaines et sciences de la vie ?

Bernard Binetruy : L'originalité a été d'associer des spécialistes de disciplines allant de l'histoire du racisme à la génétique moderne en passant par la paléanthropologie et la sociologie du racisme aujourd'hui. Le dialogue, immédiat et fructueux, a permis d'offrir un panorama complet de la question. Le racisme est décrypté dans sa globalité et présenté comme une construction mentale unique, même s'il prend des formes variées.

Le titre de l'exposition peut paraître polémique. Comment est-elle accueillie par le public ?

N. E. : Le sujet suscite beaucoup d'interrogations et permet d'ouvrir le débat.

Nous avons réalisé en parallèle une vidéo avec le youtubeur Stéphane Debove, spécialisé dans la vulgarisation : *Pourquoi la notion de race n'a pas de sens (en biologie comme en sciences sociales)*. Si les commentaires de cette vidéo comportent certaines incompréhensions et remarques discriminantes, ils restent dans l'ensemble plutôt bienveillants. Nous pensons que nos actions de communication sur le racisme contribueront à lutter contre ce fléau et, plus généralement, contre la défiance envers la science.

B. B. : Les polémiques sont surtout le fait d'une très petite minorité qui ose s'afficher ouvertement raciste. L'intérêt de ce travail est, d'une part, de lever certains doutes sur le sujet et, d'autre part, de prendre conscience que le racisme aujourd'hui, bien qu'il s'exprime de manière très différente de celui du xx^e siècle, possède des racines identiques : il peut se cacher derrière des expressions perçues comme des banalités qui n'en restent pas moins délétères pour les personnes qui les subissent. Comme le rappelle notre délégué régional Inserm en PACA, Dominique Nobile : « Outre son contenu scientifique très enrichissant, l'exposition donne des clés de compréhension et encourage la réflexion personnelle pour déconstruire les préjugés. » Mission accomplie donc, en attendant la prochaine expo !

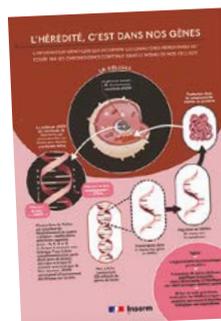
Propos recueillis par Marie-Charlotte Ferran

*Voir *Le magazine de l'Inserm* n° 51, Bloc-notes « Exposition. Les vaccins, à quoi ça sert ? », p. 48

En savoir plus :

L'exposition, composée de 12 panneaux, est mise à disposition des collectivités sur demande et peut bénéficier d'un accompagnement scientifique sous forme d'animation ou de conférence. Elle est également en ligne, avec la vidéo, sur :

echosciences-paca.fr/ressources





À VOS AGENDAS

FÊTE DE LA SCIENCE 2023

En 2023, l'Inserm sera toujours partenaire de la Fête de la science, l'événement national gratuit de promotion de la science auprès du grand public. À cette occasion, les chercheurs de l'Institut partageront avec les visiteurs leur enthousiasme pour les sciences et techniques à travers de multiples animations sur tout le territoire. Différents départements et laboratoires de recherche s'ouvriront au public ainsi que de nombreux villages des sciences. Cette édition aura pour thème Sport et sciences et Samuel Vergès, directeur de recherche Inserm responsable de l'équipe Hypoxie-Exercice du laboratoire HP2 (unité 1300) à Grenoble, sera l'ambassadeur de l'Inserm. La Fête de la science s'invitera notamment au musée de l'Homme à Paris.

6 - 16 octobre 2023 | France métropolitaine

10 - 27 novembre 2023 | International et outre-mer
Programme complet :
> fetedelascience.fr

30' SANTÉ

ON VOUS DIT TOUT SUR LE NUTRI-SCORE

Pratique et bien utile pour comparer les produits en un coup d'œil quand on fait ses courses et pour identifier ceux de meilleure qualité nutritionnelle, le Nutri-Score soulève parfois des questions. L'Inserm nous aide à mieux le comprendre pour mieux manger

avec Mathilde Touvier, directrice de recherche Inserm et épidémiologiste en nutrition, à la tête de l'Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (unité 1153) ; Bruno Raynard, nutritionniste à Gustave-Roussy ; et Lisa Faulet, de l'association nationale de défense des consommateurs et usagers CLCV. Une émission animée par la journaliste santé Cécile Thibert.

26 septembre 2023 - 20 h 30
En direct et en replay sur :
> la chaîne YouTube de l'Inserm



© Manika/Alamy Stock

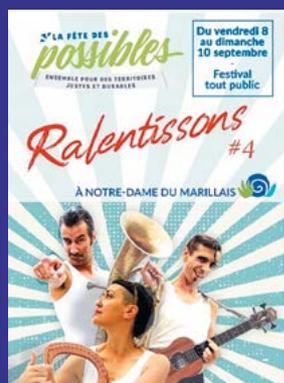
À noter, la prochaine émission 30' santé portera sur les troubles bipolaires avec le psychiatre Marion Leboyer, Grand Prix Inserm 2021 ; Raoul Belzeaux, psychiatre au centre expert FondaMental ; et Émilie Garandel, membre de l'association de patients Argos 2001. L'émission sera diffusée le 28 novembre 2023.

FESTIVAL

RALENTISSONS

Comment remettre l'humain et la nature au centre des préoccupations politiques et individuelles ? Tel est l'enjeu de ce festival qui propose du théâtre, des contes, des concerts... mais aussi de la science avec l'Inserm ! Au programme, un ciné-débat en plein air autour du film

Le dégel du pergélisol, une bombe à retardement, l'exposition Inserm Climat & santé ainsi qu'une séance de dédicace de la BD *Voyage au centre du microbiote*, réalisée en collaboration avec des chercheurs de l'Institut.



8 - 10 septembre 2023
Théâtre de l'Èvre, Mauges-sur-Loire
Programme et réservations :
> theatredelevre.fr

SALON DU LIVRE

LES SCIENCES SUR LA PLACE

Pour la 18^e année consécutive, le stand collégial Les sciences sur la place reconduit sa présence au salon littéraire Le livre sur la place. Fidèles au rendez-vous, les chercheurs de l'Inserm viendront présenter leurs derniers ouvrages.

8 - 10 septembre 2023
Place de la Carrière, Nancy
Programme :
> sciencesurlaplace.fr

ÉVÈNEMENT

LA SEMAINE DE LA MÉMOIRE

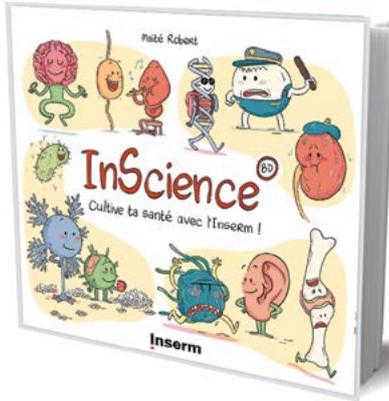
L'Observatoire B2V des mémoires a pour mission de soutenir la recherche, l'information et la prévention pour tout ce qui touche cette fonction cognitive primordiale. L'Inserm est toujours étroitement associé à La semaine de la mémoire, un événement gratuit dédié à l'exploration de la mémoire sous toutes ses formes : mémoire et musique, mémoire collective, mémoire numérique, mémoire et environnement, mémoire du système immunitaire, mémoire et alimentation... Pour sa 5^e édition, l'événement investira la ville de Lille et retransmettra en direct et en replay les conférences sur son site Internet.



19 - 22 septembre 2023
Lille
Programme complet et informations :
> observatoireb2vdesmemoires.fr



© Les sciences sur la place



BD INSCIENCE : CULTIVE TA SANTÉ AVEC L'INSERM !

Pour relancer le dialogue entre les scientifiques et la société – souvent parasité depuis la Covid –, les responsables communication de l'Inserm en région ont créé une nouvelle passerelle vers le grand public avec la bande dessinée *InScience : cultive ta santé avec l'Inserm !* Écrit et dessiné par Maïté Robert, l'album éclaire avec beaucoup d'humour dix projets de recherche médicale. Autant de clés pour s'approprier les enjeux des avancées scientifiques et participer activement au débat public, une initiative saluée par le Coup de cœur éditorial 2023 de l'Arces, réseau de communicants.

Quand les délégations régionales de l'Inserm décrochent en 2022 un financement de l'Agence nationale de la recherche (ANR) pour développer des projets de médiation scientifique, les responsables communication du Grand Ouest, Pierre Da Silva, et d'Occitanie Méditerranée, Claudia Pereira, proposent une déclinaison humoristique au festival de culture scientifique InScience*. Le projet de bande dessinée du même nom va très vite s'incarner autour de la jeune autrice-illustratrice Maïté Robert : « *Je suivais son travail sur le compte Instagram "Mâtin, quel journal !", un média en ligne de bande dessinée* », retrace Pierre Da Silva. « *Nous avons aimé son coup de crayon naturellement, mais surtout l'intelligence et l'humour avec lesquels elle abordait ses sujets* », complète Claudia Pereira.



© Inserm/Maïté Robert

Les contours de l'ouvrage se précisent quand Ammra Tan, cheffe de projet du festival InScience, rejoint l'équipe : « *La BD nous embarque dans les projets de dix chercheuses et chercheurs Inserm – quatre hommes, six femmes – financés par l'ANR. On y parle de chronobiologie, de sourire vocal, de maladies rénales, articulaires, neurodégénératives...* » L'ambition ? Montrer que la recherche médicale, complexe de prime abord, n'est pas si difficile à comprendre quand elle est expliquée avec des mots et des images à la portée de tous. Cette contrainte de la vulgarisation, accessible même à des collégiens, est l'une des rares imposées à Maïté Robert : « *J'ai eu carte blanche sur le ton, le style, la narration... Pour être comprise par le plus grand nombre, j'ai opté pour des dessins à la fois simples, fidèles à la réalité scientifique et sympathiques. Les neurones, bactéries, macrophages et autres acteurs de la mécanique du corps humain sont ainsi devenus les protagonistes des dix histoires.* » Le choix d'une diffusion papier mais aussi numérique, sur les réseaux sociaux, a également orienté le format, volontairement court : une page de présentation par projet scientifique et neuf cases de BD explicative.

Une fois ces jalons posés, Maïté Robert se plonge dans les données scientifiques des dix projets, compilées par les responsables communication en région. Ses idées de scénario fument et les premières planches, déjà très abouties, voient le jour. S'ensuivent de nombreux échanges avec les trois coordinateurs de l'ouvrage, pour affiner propos et mises en situation. Ne manque plus que l'ultime validation scientifique. « *Mes connaissances en biologie remontent au lycée*, explique Maïté Robert. *J'avais peur que les chercheuses et les chercheurs retoquent mes comparaisons, mon humour.* » Car pour captiver aussi bien les jeunes que les générations plus âgées, l'autrice multiplie les références à la culture populaire – cinématographique, musicale, télévisuelle, sportive... « *J'ai échangé en direct avec deux scientifiques sur des points ardues – un exercice très formateur et enrichissant – mais ils ont fait très peu de retouches* », se réjouit-elle. Il en ressort une BD limpide et drôle, au trait léger, dans « *un langage pédagogique qui pourra être utile à chacun* », souligne dans la préface Claire Giry, directrice générale de la recherche et de l'innovation au ministère et de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. En un mot, un parfait outil de médiation pour rendre la science accessible.

Annie Metais

* Voir *Le magazine de l'Inserm* n° 49, Bloc-Notes « Culture scientifique. InScience : l'Inserm fait son festival », p. 46

Maïté Robert, *InScience : cultive ta santé avec l'Inserm !* Inserm, juin 2023, 52 p., gratuit ; à partir de 13 ans

Consulter sur :
inserm.fr/culture-scientifique

En savoir plus :
instagram.com/maite_robert



© NEDC

NUIT BLANCHE

LA NUIT EUROPÉENNE DES CHERCHEUR.E.S

La nuit européenne des chercheur.e.s se déroule à travers 16 villes françaises et propose notamment des *speed searching* : ce format intimiste, en ligne, avec un nombre de places limité, permet d'échanger en direct avec des chercheurs. Zoom sur Toulouse à la Cité de l'espace, où des scientifiques de l'Inserm seront présents sur un stand dédié, et sur Metz, où ils accompagneront le jeu ViRal, qui transporte le joueur à l'intérieur du corps humain grâce à la réalité virtuelle.

29 septembre 2023

16 villes françaises

Programme :

> nuitdeschercheurs-france.eu

FESTIVAL

FESTIVAL DES SCIENCES DE NOIRMOUTIER

L'Inserm s'associe à ce festival autour du thème *One Health* avec un ciné-débat, des expositions, des jeux, des dédicaces. Retrouvez

Charline Warembourg, chercheuse Inserm spécialiste de l'exposome à l'Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset) à Rennes (unité 1085) ; David Jacobi, chercheur en nutrition à l'Institut du thorax de Nantes (unité 1087) ; Jérôme Jullien, chercheur Inserm au Centre de recherche translationnelle en transplantation et immunologie (unité 1064) ; et Luc Multigner, directeur de recherche Inserm à l'Irset, qui évoquera la question du chlordécone en santé publique.

21 - 25 octobre 2023

Centre des Salorges, Noirmoutier

Entrée libre, programme :

> lessciencesetnous.org

SCIENCE-FICTION

LES UTOPIALES

Festival international de science-fiction, les Utopiales sonderont cette année la notion de « transmission ». Elles questionneront le partage et l'héritage, celui que nous recevons ou que nous léguons. Elles scruteront tout autant les moyens de ces transmissions, qu'ils induisent la propagation ou la rupture des paradigmes, amenant l'humanité à avancer à tâtons vers l'inconnu et au-delà. L'Inserm présentera notamment sa toute dernière exposition Le racisme d'hier à aujourd'hui : science



© Michael Méhiane

et préjugés (voir p. 46 de votre magazine).

1^{er} - 5 novembre 2023

Cité des congrès, Nantes

Billetterie, programme :

> utopiales.org

FORUM

FUTURAPOLIS PLANÈTE

FUTURAPOLIS Planète

« C'était mieux avant ! » La rengaine est désormais connue : dans le champ politique, associatif et même économique, de nombreuses voix fantasment un passé prétendument idyllique... Pourtant, il n'en est rien : face à des défis certes immenses, et en premier lieu celui du changement climatique, jamais la recherche, la créativité, les citoyens et l'entreprise n'ont été autant en pointe de leur époque. Futurapolis Planète, le grand forum du *Point*, donne la parole à ceux qui n'ont pas renoncé, qui entreprennent et qui croient en l'avenir. Retrouvez les chercheurs Inserm qui innent pour un meilleur « après » !

30 novembre - 1^{er} décembre 2023

Quai des savoirs, Toulouse

Billetterie, programme :

> evenements.lepoint.fr

SÉRIE

LA SCIENCE DANS TOUS LES SENS



© Inserm/Genopole

Marie Péquignot, chercheuse Inserm à l'Institut des neurosciences de Montpellier (unité 1298) et médiatrice scientifique, présente une série de vidéos sur les cinq sens. Celle-ci permet aux plus jeunes (dès 6 ans) et aux adultes qui ont gardé une âme d'enfant de tester leurs sens à travers la réalisation d'expériences ludiques.

À voir sur :

> La chaîne YouTube de l'Inserm

PODCASTS

LES PODCASTS DE L'INSERM NORD OUEST

Dans cette série, Aurélie Deleglise, responsable de la communication à la délégation Inserm Nord Ouest, décortique les idées reçues sur la recherche pour aider les auditeurs à comprendre son fonctionnement, ses méandres, ses mystères... et pourquoi pas susciter des vocations ! Des maladies neurodégénératives à l'imagerie médicale, en passant par le diabète : une collection de récits animés par ces femmes et ces hommes qui œuvrent pour notre santé. Chaque semaine, partez à la rencontre de ces professionnels, découvrez leurs parcours, leurs métiers et pénétrez dans les coulisses de la recherche médicale.

À écouter sur :

> [spotify](https://open.spotify.com/)

À LA UNE

La naissance du savoir**Dans la tête des grands scientifiques****Nicolas Martin**

mai 2023, Les Arènes, 397 p., 24,90 €

Le journaliste scientifique Nicolas Martin a réuni de grands scientifiques francophones dont les travaux ont un retentissement international : dix hommes, sept femmes, dix-sept disciplines. Dans ces entretiens exclusifs, ces cerveaux remarquables racontent d'où vient leur vocation, les qualités nécessaires pour mener à bien des recherches dans leur domaine, leurs réactions face aux échecs ou aux fausses pistes, comment s'organise leur pensée et si le moment « eureka » existe réellement... Avec notamment Edith Heard, spécialiste de l'épigénétique, Grand Prix Inserm 2017 qui dirige l'unité Génétique et biologie du développement à l'institut Curie à Paris, et le neurologue Yves Agid, Grand Prix Inserm 2001 et co-fondateur de l'Institut du cerveau.

**La génétique au cœur****Philippe Amouyel, Héroïse Chochois**

Dargaud, avril 2023, 176 p., 22 €

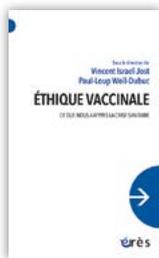
Dans cette bande dessinée, une jeune femme annonce à son père généticien qu'elle a fait un test génétique récréatif. Sentant son inquiétude quant aux résultats, le chercheur revient sur ses souvenirs professionnels pour lui expliquer l'importance de la génétique dans la recherche de son identité, ainsi que ses progrès, ses applications et ses dangers. Philippe Amouyel est médecin et dirige l'unité Inserm Facteurs de risques et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement, à Lille.

**Environnement et santé publique****Fondements et pratiques Collectif**

juin 2023, Presses de l'EHESP, coll. « Références

santé social », 1060 p., 60 €

Unique dans le paysage éditorial et scientifique francophone, l'ouvrage présente les méthodes et approches de la santé publique environnementale d'aujourd'hui. Cette édition s'enrichit de nouvelles perspectives tels la démarche « Une seule santé » et le concept d'exposome, et offre une vision globale des impacts sanitaires des changements climatiques. Sous la direction notamment de Philippe Glorennec, chercheur à l'Irset (unité Inserm 1085), elle constitue une référence pour les professionnels de santé publique, les enseignants et étudiants de nombreuses disciplines, les chercheurs et les décideurs.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran**Éthique vaccinale****Ce que nous a appris la crise sanitaire****Vincent Israel-Jost, Paul-Loup Weil-Dubuc**

janvier 2023, Érès, 264 p., 18 €

Dans cet ouvrage pluridisciplinaire auquel ont contribué des chercheurs de l'Inserm, dont Paul-Loup Weil-Dubuc, membre du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, les auteurs abordent les questions d'éthique essentielles qui se posent à l'échelle collective : y a-t-il une façon de bien informer et communiquer sur les vaccins ? Les libertés individuelles peuvent-elles être écartées au profit du bien collectif ?

la maladie qui l'a frappée. Elle explique les étapes qui permettent de dire non et invite le lecteur à tester la méthode H3D. L'ouvrage est préfacé par Laurent Karila, psychiatre addictologue membre de l'unité Inserm Trajectoires développementales en psychiatrie : mesures et modélisations.

**La chimie des odeurs, des saveurs et du plaisir****Bernard Sablonnière**

mars 2023, Odile Jacob, 208 p., 21,90 €

Bernard Sablonnière, professeur de biologie moléculaire et membre de l'unité Inserm Lille neurosciences & cognition, nous fait voyager à travers une myriade de stimulations sensorielles qui perturbent et modifient nos comportements. Il nous dévoile ici les ressorts cachés du pouvoir qu'exercent les sens sur nos sentiments et sur nos comportements, et nous fait comprendre comment ils peuvent mener le cerveau par le bout du nez.

**Non ! J'ai arrêté****Laurence Cottet, Laurent Karila (préface)**

janvier 2023, InterEditions, 336 p., 9,90 €

Laurence Cottet, alcoolique abstinente, décrit

#57
Juillet 2023

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

FABRIQUÉ
EN FRANCE**Directeur de la publication** Didier Samuel **Directrice de la rédaction** Carine Delrieu **Directrice adjointe de la rédaction** Priscille Rivière**Rédacteur en chef** Yann Cornillier **Rédactrices en chef adjointes** Lucile André, Élodie Biet, Audrey Dufour **Première secrétaire de****rédaction, cheffe de rubrique** Marie-Charlotte Ferran **Secrétaire de rédaction, rédactrice** Annie Metais **Ont collaboré à ce numéro**

Kheira Bettayeb, Françoise Dupuy Maury, Alexandra Foissac, Caroline Guignot, Pascal Nguyen, Julie Paysant, Simon Pierrefixe, Aude Rambaud, Mia

Rozenbaum **Conception graphique** Primo&Primo **Direction artistique** Myriem Belkacem, Primo&Primo **Iconographie** Cécile Depot **Archives****disponibles sur** ipubli.inserm.fr **Crédit de couverture** Illustration : Sergio Aquindo **Impression** Aubin Imprimeur **N° ISSN** 2610-3869(imprimé), 2534-5397 (en ligne) **Dépôt légal** Juillet 2023

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.



MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE

Liberté
Égalité
Fraternité

fête de la Science

sport & science

France
métropolitaine
6 > 16
oct.

Ouïre-mer &
international
10 > 27
nov.

fetedelascience.fr

#FDS2023

On vous dit tout sur le Nutri-Score



Une émission
de l'Inserm

**Mardi 26 septembre
à 20 h 30**

en direct sur la chaîne YouTube de l'Inserm

Avec :

- **Mathilde Touvier**,
épidémiologiste en nutrition à l'Inserm
- **Bruno Raynard**,
responsable Nutrition à Gustave-Roussy
- **Lisa Faulet**,
responsable scientifique et alimentation, Association
nationale de défense des consommateurs et usagers - CLCV

